ÜBER 1,2-DITHIOLOPYRROLE UND PYRROLOISOTHIAZOLE SYNTHESE VON 3-PHENYL-THIOLUTIN

Elisabeth Immerz-Winkler

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546806_0006

ÜBER 1,2-DITHIOLOPYRROLE UND PYRROLOISOTHIAZOLE
SYNTHESE VON 3-PHENYL-THIOLUTIN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Fakultät für Chemie und Pharmazie

der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Elisabeth Immerz-Winkler

aus Mindelheim

München

Oktober 1981

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H.-D. Stachel
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Th. Severin
Die Dissertation wurde am 3. 11. 81 der Fakultät zur Beurteilung eingereicht.
Tag der mündlichen Prüfung: 9. 12. 81

UNIV. LEIDEN BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. Hans-Dietrich Stachel

angefertigt.

Für die stets großzügige Förderung und Unterstützung dieser Arbeit spreche ich Herrn Professor Dr. H.-D. Stachel meinen herzlichen Dank aus.

Mein Dank gilt Frau A. Richter für die zeitweilige Mitarbeit im Labor und, zusammen mit Frau I. Stekker, für die Aufnahme der NMR-Spektren, sowie
Frl. E. Visintainer und Herrn Dr. H. Lerche für die Anfertigung der Massenspektren.
Für Diskussionsbeiträge danke ich Herrn Dr. H. Poschenrieder.

Inhaltsverzeichnis

Allgemeiner Teil

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Herstellung und Reaktionen von 5-(α-Brombenzyliden-) tetramsäure"estern" mit Nucleophilen	4
2. 1.	Herstellung	4
2. 2.	Umsetzungen mit Aminen und Folgereaktionen	6
	Umsetzungen der Tetramsäure"ester" 3 und 5	6
	Umsetzungen des Lactimethers 4	12
2. 3.	Umsetzungen mit Natriumsulfid und Folgereaktionen	15
	Umsetzung des Lactimethers 4	15
	Umsetzungen des Tetramsäure"esters" 3	15
	Umsetzung der Tetramsäure"amide" 7 - 9	17
	Reaktionen der Thioenolether 23 und 27	19
2. 4.	Stereoisomerie der 5-(α-Brombenzyliden-)tetramsäurederivate	23
3.	Herstellung und Reaktionen des 1,2-Dithiolopyrrols 30 und der Pyrroloisothiazole 31 und 32	27
3. 1.	Herstellung	27
3. 2.	Oxidation	31
3. 3.	Reduktion	39
3. 4.	Reaktionen mit Basen	43
	Salzbildung	43
	Reaktionen unter Veränderung des Moleküls	50
3. 5.	Weitere Reaktionen zur Kenntnis der Eigenschaften des 1,2-Dithiolopyrrols 30 und des Pyrroloisothiazols 31	55

4. Herstellung von 3-Phenyl-Thiolutin 67

4. 1. Herstellung über Acetyl-dithiolo-pyrrolon 71 67

4. 2. Herstellung über Dithiolo-pyrrol-carbonylchlorid 77 69

4. 3. Herstellung über Nitroso-dithiolo-pyrrolon 82 71

4. 4. Spektrendiskussion 76

5. Versuche zur Herstellung von Thiolutin 80

5. 1. Versuche zur Herstellung aus 1,2-Dithiol-3-on 81

5. 2. Versuche zur Herstellung von 5-Carbomethoxymethylen-tetramsäure 93 83

6. Zusammenfassung 86

Experimenteller Teil

1. 5-(α-Brombenzyliden)-4-hydroxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (2)
2. 5-(α-Brombenzyliden)-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (3) und 2-(α-Brombenzyliden)-3,5-dimethoxy-2H-pyrrol-4-carbonsäure-methylester (4)
3. 5-(α-Brombenzyliden)-4-ethoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (5)
4. 4-Amino-5-(α-brombenzyliden)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (6)
5. 5-(α-Brombenzyliden)-4-methylamino-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (7)
6. 4-Benzylamino-5-(α-brombenzyliden)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (8)
7. 5-(α-Brombenzyliden)-2-oxo-4-pyrrolidino-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (9)
8. 5-(α-Brombenzyliden)-4-dimethylaminomethylenamino-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (10)
9. 5-(α-Brombenzyliden)-4-hydrazino-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (11)
10. 5-(α-Brombenzyliden)-4-dimethylaminomethylenhydrazino-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (12)
11. 5-(α-Brombenzyliden)-4-isopropylidenhydrazino-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (13)
12. 7-(α-Brombenzyliden)-2-methyl-7H-pyrrolo[3,4-d]-pyrimidin-4,5(3H,6H)-dion (14)

13. 7-(α-Brombenzyliden)-2-phenyl-7H-pyrrolo [3,4-d]-pyrimidin-4,5(3H,6H)-dion (15)
14. 2-Amino-7-(α-brombenzyliden)-7H-pyrrolo[3,4-d]-pyrimidin-4,5(3H,6H)-dion (16)
15. 3-Amino-2-(α-brombenzyliden)-5-methoxy-2H-pyrrol-4-carbonsäure-methylester (17)
16. 2-(α-Brombenzyliden)-3-methylamino-5-methoxy-2H-pyrrol-4-carbonsäure-methylester (18)
17. 3-Benzylamino-2-(α-brombenzyliden)-5-methoxy-2H-pyrrol-4-carbonsäure-methylester (19)
18. 2-(α-Brombenzyliden)-3,5-bismethylamino-2H-pyrrol-4-carbonsäure-methylester (20)
19. 3,3',5,5'-Tetramethoxy-2,2'-(α,α'-thiodibenzyliden)-bis-(2H-pyrrol-4-carbonsäure-methylester) (21)
20. Natrium-4-sulfido-5-(α-brombenzyliden)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (22)
21. 5-(α-Brombenzyliden)-4-methylthio-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (23)
22. Natrium-5-(α-sulfidobenzyliden)-4-methylamino-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (25)
23. 4-Methylamino-5-(α-methylthiobenzyliden)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (27)
24. 5-(α-Brombenzyliden)-4-methylsulfinyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (28)
25. 5-(α-Brombenzyliden)-4-methylsulfonyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (29)
26. Dinatrium-4-sulfido-5-(α-sulfidobenzyliden)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (24) und

26. 4,5-Dihydro-5-oxo-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-6-carbonsäure-methylester (30)

27. 4,5-Dihydro-1-methyl-5-oxo-3-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]-isothiazol-6-carbonsäure-methylester (31)

28. Natrium-5-(α-sulfidobenzyliden)-4-benzylamino-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (26) und 1-Benzyl-4,5-dihydro-5-oxo-3-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]-isothiazol-6-carbonsäure-methylester (32)

29. 4,5-Dihydro-1,5-dioxo-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-6-carbonsäure-methylester (33)

30. 4,5-Dihydro-1,1,5-trioxo-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]-pyrrol-6-carbonsäure-methylester (34)

31. 4,5-Dihydro-1-methyl-2,5-dioxo-3-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]-isothiazol-6-carbonsäure-methylester (35)

32. 4,5-Dihydro-1-methyl-2,2,5-trioxo-3-phenyl-1H-pyrrolo-[3,2-c]isothiazol-6-carbonsäure-methylester (36)

33. 4,5,6,6a-Tetrahydro-1-methyl-2,2,5-trioxo-3-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]isothiazol-6-carbonsäure-methylester (37)

34. Kalium-5-oxido-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-6-carbonsäure-methylester (38)

35. Kalium-5-oxido-1-oxo-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-6-carbonsäure-methylester (39)

36. Kalium-5-oxido-1,1-dioxo-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]-pyrrol-6-carbonsäure-methylester (40)

37. Kalium-5-oxido-1-methyl-3-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]iso-thiazol-6-carbonsäure-methylester (41)

38. Kalium-5-oxido-1-methyl-2-oxo-3-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]-isothiazol-6-carbonsäure-methylester (42)

39. Kalium-5-oxido-1-methyl-2,2-dioxo-3-phenyl-1H-pyrrolo-[3,2-c]isothiazol-6-carbonsäure-methylester (43)

40. 4,5-Dihydro-4-methyl-5-oxo-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-6-carbonsäure-methylester (44)

41. 4,5-Dihydro-4-methyl-1,5-dioxo-3-phenyl-1,2-dithiolo-[4,3-b]pyrrol-6-carbonsäure-methylester (45)

42. 4,5-Dihydro-4-methyl-1,1,5-trioxo-3-phenyl-1,2-dithiolo-[4,3-b]pyrrol-6-carbonsäure-methylester (46)

43. 4,5-Dihydro-1,4-dimethyl-5-oxo-3-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]-isothiazol-6-carbonsäure-methylester (47)

44. 4,5-Dihydro-1,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-phenyl-1H-pyrrolo-[3,2-c]isothiazol-6-carbonsäure-methylester (48)

45. 4,5-Dihydro-1,4-dimethyl-2,2,5-trioxo-3-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]isothiazol-6-carbonsäure-methylester (49)

46. Kalium-4,5-dihydro-1,4-dimethyl-5-oxo-3-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]isothiazol-6-carboxylat (52) und 4,5-Dihydro-1,4-dimethyl-5-oxo-3-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]-isothiazol-6-carbonsäure (53)

47. Kalium-2-methoxycarbonyl-2-(2-methyl-4-methylamino-1,1-dioxo-5-phenyl-4-isothiazolin-3-yliden)-acetat (54)

48. 2-Methoxycarbonyl-2-(2-methyl-4-methylamino-1,1-dioxo-5-phenyl-4-isothiazolin-3-yliden)-essigsäure (55)

49. 2-Methoxycarbonyl-2-[2-methyl-4-(N-brom-methylamino)-1,1-dioxo-5-phenyl-4-isothiazolin-3-yliden]-essigsäure (56)

50. 5-Hydroxy-6-methoxycarbonyl-3-phenyl-4H-1,2-dithiolo-[4,3-b]pyrrolium-perchlorat (57)

51. 5-Hydroxy-6-methoxycarbonyl-1-methyl-3-phenyl-1H,4H-pyrrolo[3,2-c]isothiazolium-perchlorat (58)

52. 5-Methoxy-6-methoxycarbonyl-3-phenyl-4H-1,2-dithiolo-[4,3-b]pyrrolium-fluorosulfonat (59) und 5-Methoxy-3-phenyl-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-6-carbonsäure-methylester (61)

53. 5-Methoxy-6-methoxycarbonyl-1-methyl-3-phenyl-1H,4H-pyrrolo [3,2-c] isothiazolium-fluorosulfonat (60) und 5-Methoxy-1-methyl-3-phenyl-1H-pyrrolo [3,2-c] isothiazol-6-carbonsäure-methylester (62)

54. 3-Phenyl-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-5(4H)-on (63)

55. 4-Methyl-3-phenyl-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-5(4H)-on (64)

56. 1,4-Dimethyl-3-phenyl-1H,4H-pyrrolo [3,2-c] isothiazol-5-on (65)

57. 5-Benzyliden-4-pyrrolidino-3-pyrrolin-2-on (66)

58. 1,1'-Dimethyl-4,4'-bismethylamino-5,5'-(α,α'-dithiodibenzyliden)-bis-(3-pyrrolin-2-on) (67)

59. 5-Methoxy-6-methoxysulfonyl-3-phenyl-4H-1,2-dithiolo-[4,3-b] pyrrolium-fluorosulfonat (68) und 5-Methoxy-3-phenyl-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-6-sulfonsäure-methylester (69)

60. 6-Formyl-4-methyl-3-phenyl-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-5(4H)-on (70)

61. 6-Acetyl-4-methyl-3-phenyl-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-5(4H)-on (71)

62. 4-Methyl-3-phenyl-6-propionyl-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-5(4H)-on (72)

63. 6-Benzoyl-4-methyl-3-phenyl-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-5(4H)-on (73)

64. 4,5-Dihydro-4-methyl-5-oxo-3-phenyl-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-6-oxoessigsäure-methylester (74)

65. 6-(1'-Hydroximinoethyl)-4-methyl-3-phenyl-1,2-dithiolo-[4,3-b]pyrrol-5(4H)-on (75)

66. 6-Acetylamino-4-methyl-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-5(4H)-on (3-Phenyl-Thiolutin) (76)

67. 4,5-Dihydro-4-methyl-5-oxo-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b] pyrrol-6-carbonsäureamid (78)

68. 4,5-Dihydro-4-methyl-5-oxo-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b] pyrrol-6-carbonsäure-benzylamid (79)

69. 4,5-Dihydro-4-methyl-5-oxo-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b] pyrrol-6-carbonsäureazid (80)

70. 6-Nitroso-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-5(4H)-on (81)

71. 4-Methyl-6-nitroso-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-5(4H)-on (82)

72. 6-Amino-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-5(4H)-on (83)

73. 6-Amino-4-methyl-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-5(4H)-on (3-Phenyl-Pyrrothin) (84)

74. 6-Benzylidenamino-4-methyl-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b] pyrrol-5(4H)-on (85)

75. 6-Dimethylaminomethylenamino-4-methyl-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-5(4H)-on (86)

76. 6-Acetylamino-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-5(4H)-on (3-Phenyl-Holomycin) (87)

77. 4-Methyl-3-phenyl-6-propionylamino-1,2-dithiolo[4,3-b] pyrrol-5(4H)-on (3-Phenyl-Aureothricin) (88)

78. 4-Benzylidenamino-1,2-dithiol-3-on (90)

79. 4-(4'-Methoxybenzylidenamino)-1,2-dithiol-3-on (91)

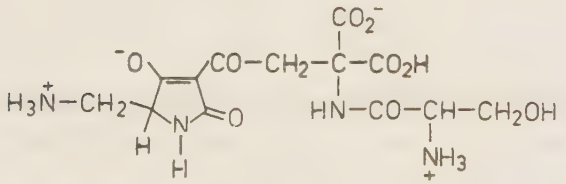
80. (3-Hydroxy-5-oxo-3-pyrrolin-2-yliden)-essigsäure-methylester (93)

ALLGEMEINER TEIL

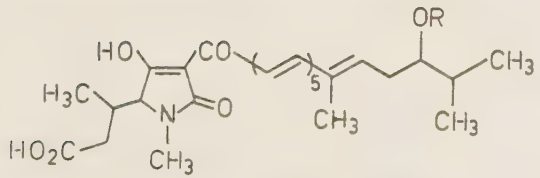
1. Einleitung

Der Nachweis pharmakologischer Wirkungen bei Naturstoffen erweckt stets auch den Wunsch nach Synthesemöglichkeiten für diese Verbindungen.

Einen Grundkörper zahlreicher Naturstoffe, der schon seit längerer Zeit synthetisch zugänglich ist, stellen enolisierungsfähige Pyrrolidin-2,4-dione dar, für die von R. Anschütz und R. Böcker der Name Tetramsäuren geprägt wurde[1]. Das anhaltende Interesse an dieser Stoffklasse bekunden Arbeiten aus den letzten Jahren, die sich mit der Darstellung von 3-Acyl-Tetramsäuren befassen, wie sie als Teilstrukturen in den antibiotisch wirksamen Naturstoffen Erythroskyrin, Streptolydigin, Tirandamycin und Cyclopiazonsäure enthalten sind[2, 3]. Totalsynthesen gelangen in jüngster Zeit für die Acyl-Tetramsäure-Derivate Malonomycin[4] und Oleficin[5].

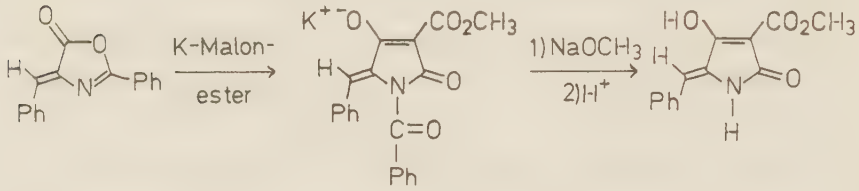


Malonomycin

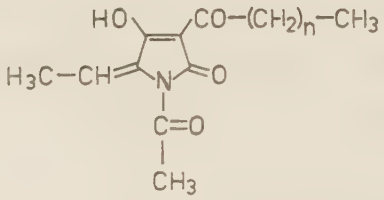


Oleficin

H.-D. Stachel und K. K. Harigel fanden eine Darstellungsmethode für 5-Alkyliden-Tetramsäuren. Dabei werden Alkyliden-Azlactone mit CH-Aciden zur Umsetzung gebracht[6]. Der Reaktionsweg ist am folgenden Beispiel skizziert.

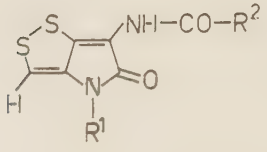


Eine Alkyliden-Tetramsäure liegt in dem Naturstoff Magnesidin vor.



Magnesidin

Daneben findet man diese Stoffklasse auch als Teilstruktur bicyclischer Verbindungen, so z. B. im 1,2-Dithiolo-pyrrol-Grundgerüst der Antibiotika der Thiolutin-Reihe. Als wichtigste Vertreter seien Thiolutin, Holomycin und Aureothricin genannt.



	R^1	R^2
Thiolutin	CH_3	CH_3
Holomycin	H	CH_3
Aureothricin	CH_3	C_2H_5

Diese Verbindungen, die zunächst aus verschiedenen Streptomyces-Stämmen isoliert wurden, entfalten neben fungicider vor allem antibiotische Wirkung gegenüber Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien[7].

Die Totalsynthese des Thiolutin und Holomycin gelang erstmals 1962 U. Schmidt und F. Geiger[8]. Einen weiteren Herstellungsweg für Holomycin entwickelten G. Büchi und G. Lukas[9]. Der Methode der letztgenannten Autoren entspricht in den entscheidenden Schritten eine dritte Darstellungsweise für Thiolutin, Holomycin und Aureothricin, die auf K. Hagio und N. Yoneda zurückgeht[10]. All diesen Verfahren ist gemeinsam, daß zunächst die Herstellung einer Alkyliden-Tetramsäure erfolgt und der Dithiolring erst im letzten Reaktionsschritt geschlossen wird.

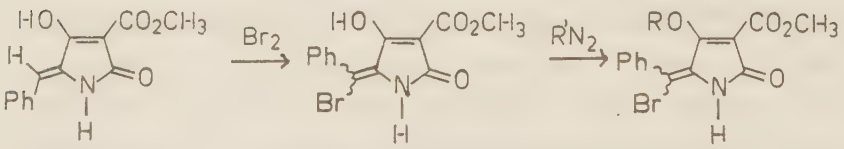
Über eine etwas abweichende Herstellungsmöglichkeit referierten 1977 J. E. Ellis, J. H. Fried, I. T. Harrison, E. Rapp und C. H. Ross[11]. Sie gingen von einem 1,3-Dithiin aus, an das der Pyrrolinring angegliedert wird. Auch hier wird erst zuletzt die Merkaptalgruppe oxidativ gespalten, wobei gleichzeitig Ringschluß zum Disulfid eintritt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ebenfalls über Alkyliden-Tetramsäure-Derivate, Wege zum Aufbau analoger und heteroanaloger Verbindungen zu den Antibiotika der Thiolutin-Reihe zu finden.

2. Herstellung und Reaktionen von 5-(α-Brombenzyliden-)tetramsäure"estern" mit Nucleophilen

2. 1. Herstellung

Als Ausgangsverbindung für die geplanten Umsetzungen bot sich der 5-(α-Brombenzyliden-)tetramsäure"ester" 3 an. Ch. Kreiner beschreibt seine Herstellung durch Methylierung der Tetramsäure 1 und darauffolgende Bromierung, weist jedoch gleichzeitig auf verschiedene Nebenreaktionen hin[12]. Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, schlugen wir den umgekehrten Reaktionsweg ein, der größeren Erfolg versprach[13]: 1 wurde durch Behandeln mit einer äquimolaren Menge Brom in Eisessig bromiert, wobei 2 entstand. Diese Substanz wurde anschließend mit Diazomethan in den Enolether 3 übergeführt.



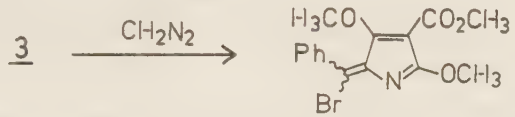
1 2 3,5

Tab. 1

Verb.	R	λ max (nm)+
3	CH_3	307[12]
5	C_2H_5	308

+Die hier und im folgenden Text angegebenen UV-Maxima wurden, falls nichts anderes angegeben, in Methanol gemessen; bei mehreren Maxima ist das Hauptmaximum unterstrichen.

Beide Reaktionsschritte lieferten die jeweils erwartete Verbindung in Ausbeuten um 90 %. Bei der Methylierung entstand neben 3 in geringer Menge der Lactimether 4.



4

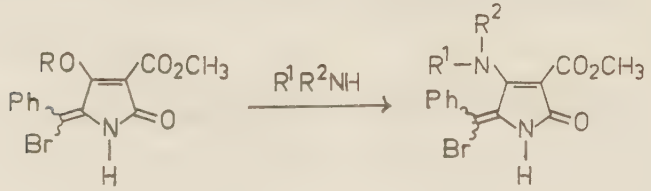
Daß 3 mit Diazomethan zu 4 weiterreagieren kann, wurde schon beschrieben[12]; allerdings soll gleichzeitig N-methyliertes 3 entstehen, das unter den hier angewandten Bedingungen nicht gefunden wurde.

Den 3 entsprechenden Ethyl-Enolether 5 erhielten wir bei der Alkylierung von 2 mit Diazoethan.

Im Hinblick auf die beabsichtigte Herstellung von 1,2-Dithiolopyrrolen und analogen Bicyclen, ausgehend von 3, war es wichtig, die Reaktivität des Enolethers sowie des Broms der Benzyliden-Seitenkette gegenüber Nucleophilen, insbesondere Aminen und Natriumsulfid kennenzulernen.

2. 2. Umsetzungen mit Aminen und Folgereaktionen

Umsetzungen der Tetramsäure"ester" 3 und 5



3,5 — 6 – 9

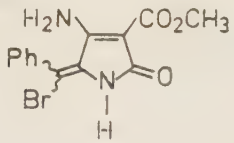
Tab. 2

Verb.	R^1	R^2	λmax (nm)
6	H	H	226, 309
7	CH_3	H	227, 325
8	CH_2Ph	H	223, 310
9	$-(CH_2)_4-$		234, 330

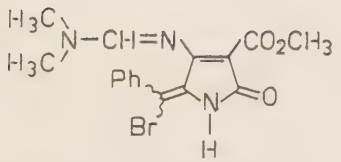
Zunächst setzten wir 3 nach einer bekannten Methode[13] mit Ammoniak sowie primären und sekundären Aminen um. Dabei isolierten wir die gut kristallisierenden Substanzen 6 - 9, die mit $FeCl_3$-Lösung intensiv rote Färbungen ergeben. Wie Massenspektrum und Elementaranalyse zeigen, enthalten sie ein Bromatom pro Molekül; eine Substitution des Broms der Benzyliden-Seitenkette hat also nicht stattgefunden. Im NMR-Spektrum treten an Stelle des Singuletts für eine der beiden Methoxygruppen die Signale für die jeweilige Aminogruppe auf.
Um zu klären, ob der Austausch am Ester oder am vinylogen

Ester erfolgt, setzten wir auch den vinylogen Ethylester 5 mit Methylamin um. Da hierbei die gleiche Verbindung wie aus dem vinylogen Methylester erhalten wurde, muß die Substitution in 4-Stellung stattgefunden haben. Die Reaktion nimmt also denselben Verlauf wie bei den nichtbromierten Tetramsäure"estern"[14].

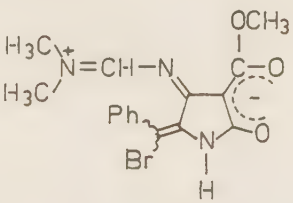
Eine Zweitsubstitution durch das Amin am Ester oder an der Brombenzyliden-Seitenkette konnte auch unter verschärften Bedingungen - 7 wurde mehrere Stunden in einem Überschuß an Methylamin am Rückfluß erhitzt - nicht erreicht werden.



6



10



10a

6 läßt sich mit DMFA zum Amidin 10 umsetzen. Die Reaktion an der Aminogruppe erkennt man im IR-Spektrum am Fehlen der NH-Valenzschwingungs-Banden von 6 bei 3440 und 3410 cm^{-1}. Im NMR-Spektrum der neuen Verbindung treten Singuletts bei δ = 7.63 ppm für ein Proton sowie bei δ = 2.93 und 2.28 ppm für jeweils drei Protonen neu auf. Bemerkenswert ist die große

Differenz von 0.65 ppm in der Lage der beiden Signale für die Protonen der Dimethylaminogruppe. Da das Proton am benachbarten C-Atom als Singulett erscheint, kann der Effekt wohl kaum auf das gleichzeitige Vorliegen von syn- und anti-Form zurückgeführt werden. Eher muß man Nichtäquivalenz der beiden Methylgruppen durch Behinderung der freien Drehbarkeit im Sinne der Grenzformel 10 a) annehmen. Für das Gewicht der Dipolstruktur spricht auch die Verschiebung der Estercarbonylbande von 1740 cm^{-1} im IR-Spektrum des Enolethers 3 nach 1690 cm^{-1} bei 10.

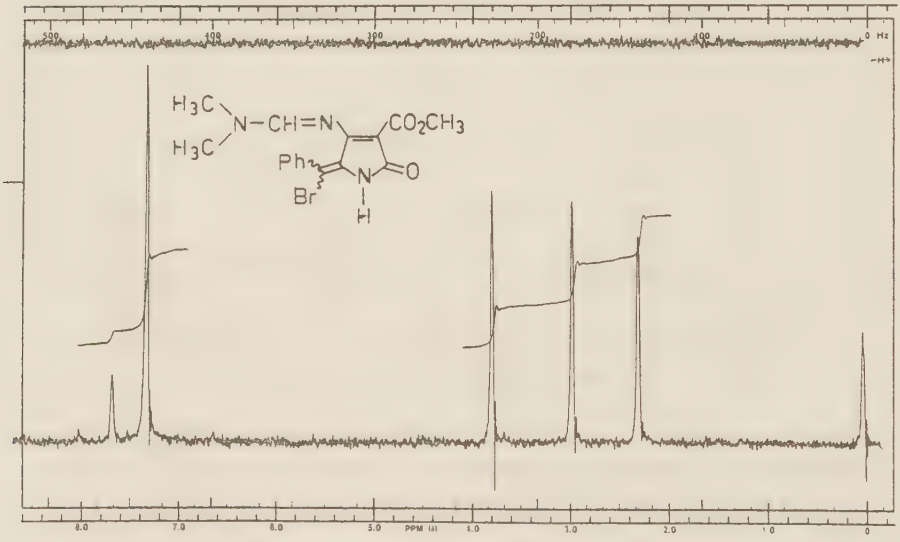
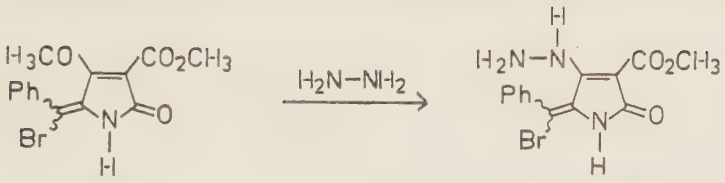
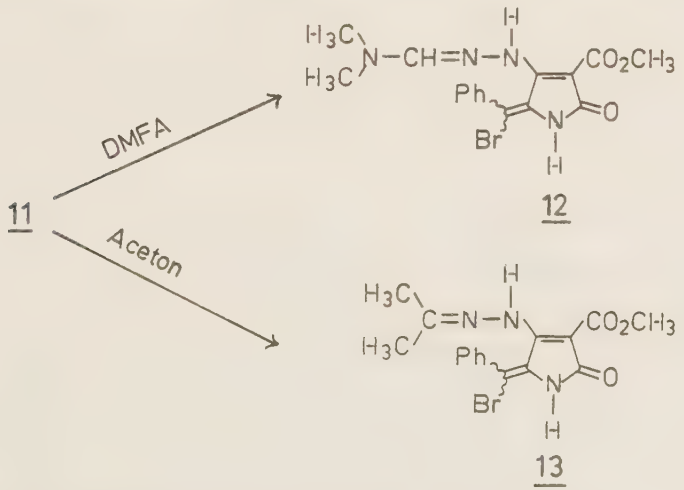


Abb. 1: NMR-Spektrum von 10 in $CDCl_3$



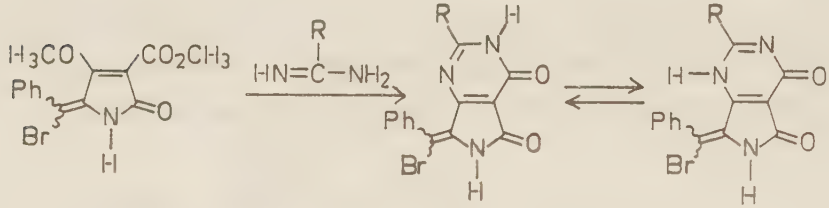
Wie mit monofunktionellen Aminen findet auch bei der Umsetzung von 3 mit Hydrazin ausschließlich Substitution in 4-Stellung zu 11 statt. Das NMR- bzw. Massenspektrum läßt erkennen, daß die Estermethylgruppe und das Brom noch vorhanden sind. Anders verhält sich offenbar N,N'-Dimethylhydrazin, dessen Umsetzung mit 3 nach den Angaben von Ch. Kreiner unter Beteiligung der Estergruppe zum Pyrazolon führt[12]. Dagegen konnte 11 auch unter Säurekatalyse nicht cyclisiert werden.



Erwartungsgemäß läßt sich 11 mit DMFA zum Amidrazon 12 umsetzen. Im Gegensatz zu 10 tritt - wie zu erwarten - im NMR-

Spektrum von 12 nur ein Singulett für die Protonen der Dimethylaminogruppe auf.

Mit Aceton reagiert 11 bereits bei Raumtemperatur zum Hydrazon 13. Im NMR-Spektrum von 13 erscheinen die beiden Methylgruppen des Isopropylidenrestes als zwei Singuletts bei δ = 1.65 bzw. 1.33 ppm, deren Integrale jeweils drei Protonen entsprechen. Die Unterschiede in der chemischen Verschiebung deuten auf eine Erschwerung der Rotation um die N-N-Bindung hin, die durch den vermutlich benachbarten Phenylring bedingt sein könnte.



3 14 — 16

Tab. 3

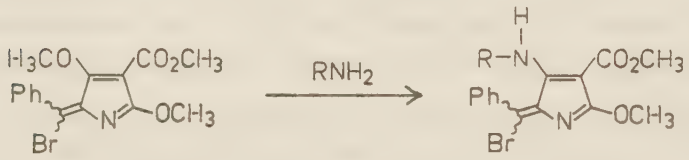
Verb.	R	λmax (nm)
14	CH_3	231, 330
15	Ph	234, 266 (S.), 322
16	NH_2	232, 328

Da die Ausbildung eines annelierten Pyrazolonringes mit Hydrazin nicht erreicht werden konnte, versuchten wir, mit Amidinen zu Bicyclen zu gelangen. Entsprechende Ringschlußreaktionen haben sich bei ähnlichen Verbindungen als sterisch möglich erwiesen[15]. Bei der Umsetzung von 3 mit Benzamidin, Acetamidin oder Guanidin in Form der freien Basen erhielten wir Verbindungen, für die ihre sehr schlechte Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln charakteristisch ist. Aus diesem Grund mußten die NMR-Spektren in Trifluoressigsäure aufgenommen werden. In allen drei Fällen fehlen die Signale sowohl der Enolether-, als auch der Estermethylgruppe. Man darf daher annehmen, daß der gewünschte Ringschluß zu den Pyrimidonen 14 - 16 stattgefunden hat. Für das Entstehen dieser Verbindungen sprechen auch die Molekülpeaks der Massenspektren. Es konnte nicht mit Sicherheit geklärt werden, in welcher der möglichen tautomeren Formen 14 - 16 vorliegen. Das Ausbleiben einer Reaktion mit $FeCl_3$-Lösung deutet auf das Auftreten als Pyrimidon hin, wie es von dem strukturell ähnlichen Isocytosin bekannt ist[16].

Aus den bisherigen Ergebnissen ist zu ersehen, daß sich der 5-(α-Brombenzyliden-)tetramsäure"ester" 3 gegenüber Aminen wie die nichtbromierte Verbindung verhält. Der Angriff erfolgt ausschließlich an der vinylogen Estergruppe und nur bei der Möglichkeit zur Bildung eines annelierten Sechsringes zusätzlich am Ester in 3-Stellung. In keinem Fall konnte eine Substitution des Broms beobachtet werden, obwohl es in Form eines vinylogen Säurebromids vorliegt.

Umsetzungen des Lactimethers 4

Wie H. Poschenrieder beobachtete, erfolgt bei der Umsetzung des Lactimethers 4 mit Kalilauge Austausch des Broms gegen eine Hydroxylgruppe; die Methoxygruppe in 4-Stellung bleibt erhalten[13]. Aus diesem Ergebnis zogen wir den Schluß, daß am Lactimether 4 nucleophile Substitutionen in der Seitenkette begünstigt sind. Es lag daher nahe, die Verbindung auch der Umsetzung mit Aminen zu unterwerfen.



4 17–19

Tab. 4

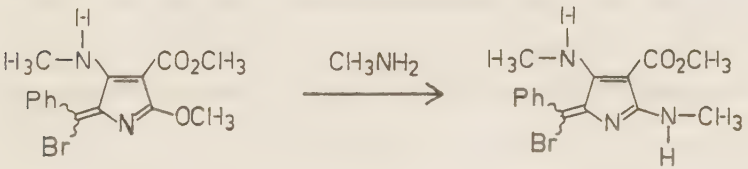
Verb.	R	λmax (nm)
17	H	244, 300
18	CH_3	250, 316
19	CH_2Ph	250, 306

Bereits nach kurzem Erhitzen einer methanolischen Lösung von 4 mit Amin begannen intensiv gelbe bzw. orangefarbene Substanzen auszukristallisieren. Die dem Massenspektrum entnommenen Molekülmassen entsprechen aber nicht den erwarteten, bromfreien Verbindungen. Vielmehr zeigt das Auftreten von zwei

Molekülpeaks annähernd gleicher Intensität im Abstand von zwei Masseneinheiten sowie von Fragmenten der Masse M - 79 bzw. M - 81 in allen Fällen das Vorliegen bromhaltiger Derivate an.

Im NMR-Spektrum von 18 tritt an Stelle des Signals einer der Methoxygruppen von 4 das Dublett einer Methylaminogruppe bei δ = 2.25 ppm auf. Den Beweis dafür, daß die Reaktion am vinylogen Ester erfolgt, liefert die Hydrolyse der säurelabilen Lactimethergruppierung in 18 mit 2N Salzsäure: das Hydrolyseprodukt ist identisch mit 7.

Wie bei den nichtbromierten Lactimethern[17] tritt auch bei den bromierten Analogen beim Übergang vom Enolether zu den Enaminen im IR-Spektrum eine Verschiebung der Estercarbonylbande nach kleineren Wellenzahlen ein. Wir finden Werte von 1705 cm^{-1} für den Enolether 4, 1665 - 1650 cm^{-1} für die Enamine 17 - 19.



18 20

Durch längeres Erhitzen einer methanolischen Lösung von 18 mit einem Überschuß an Methylamin kann Zweitsubstitution erreicht werden. Das NMR-Spektrum der entstandenen Substanz zeigt, daß eine weitere Methoxygruppe (δ = 4.1 ppm) gegen eine Methylaminogruppe ausgetauscht wurde. Die Lage der neuen Signale weist auf das Vorliegen des Amidins 20 hin.

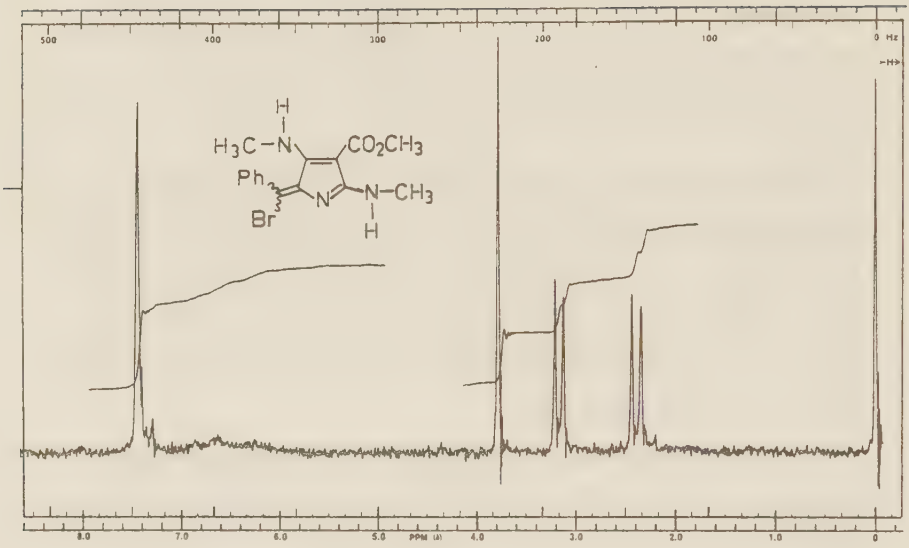
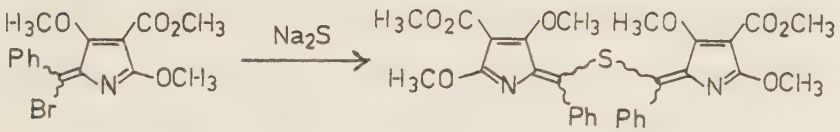


Abb. 2: NMR-Spektrum von 20 in $CDCl_3$

Daß die Zweitsubstitution am Lactimether und nicht am Ester stattgefunden hat, läßt sich durch Hydrolyse von 20 mit 2N Salzsäure, die auch hier zu 7 führt, beweisen.
Ein Austausch des Broms gegen Amin konnte somit auch beim Lactimether 4 nicht erreicht werden.

2. 3. Umsetzungen mit Natriumsulfid und Folgereaktionen

Umsetzung des Lactimethers 4



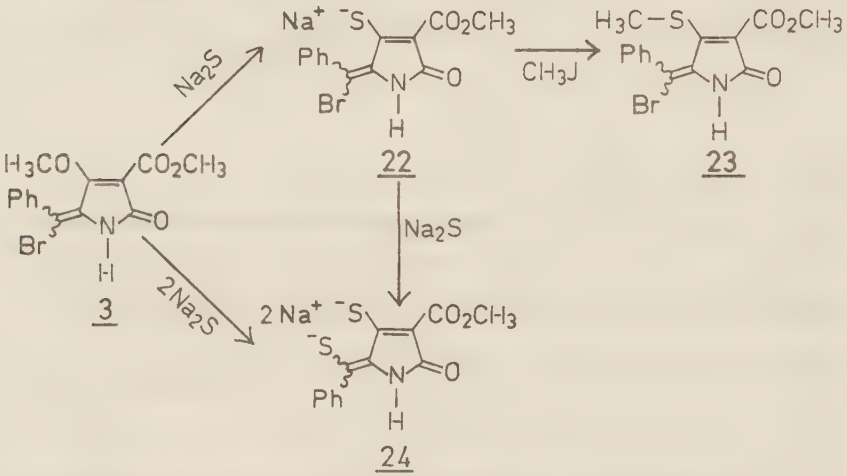
4 21

Einen anderen Verlauf als mit Aminen nahm die Umsetzung von 4 mit Natriumsulfid. Die Reaktion erfolgte bereits bei Raumtemperatur und lieferte eine hochschmelzende Verbindung. Im NMR-Spektrum der neuen Substanz erscheinen die Signale für Phenylprotonen und drei Methoxygruppen in demselben Integralverhältnis wie bei der Ausgangsverbindung. 4 muß daher als vinyloges Säurebromid reagiert haben. Halogen ist nach der Beilsteinprobe und dem Massenspektrum abwesend; aus dem Molpeak von 576 und der Elementaranalyse ergibt sich, daß unter Substitution des Broms Verknüpfung von zwei Molekülen 4 zum Sulfid 21 stattgefunden hat.

Umsetzungen des Tetramsäure"esters" 3

Wie die Umsetzungen des Lactimethers 4 gezeigt haben, ist der Ort der Substitution abhängig von der Art des Nucleophils. Wir untersuchten daher im folgenden, ob auch der Tetramsäure-"ester" 3 mit Natriumsulfid in der Seitenkette reagiert. Zu diesem Zweck setzten wir 3 mit einer äquimolaren Menge $Na_2S \cdot 9\ H_2O$ in Methanol bei Raumtemperatur um.

Bereits nach kurzer Zeit begannen dunkelrote, gut wasserlösliche Kristalle auszufallen. Das NMR-Spektrum dieser Substanz zeigt gegenüber 3 das Fehlen einer der beiden Methoxygruppen. Die Prüfung auf Halogen fiel positiv aus. Es lag daher nahe, daß es sich bei der Verbindung um das Natriumsalz 22 handelt.



3 22 23 24

Da das Salz nicht ganz sauber erhalten werden konnte, methylierten wir es mit Methyljodid in DMF und erhielten als gut zu reinigende Substanz den Thioether 23. Analyse und Massenspektrum beweisen die Anwesenheit von Brom. Dies muß deshalb betont werden, weil nach den Angaben von Ch. Kreiner 3 mit Natriumhydrogensulfid - wenn auch in geringer Ausbeute - unter Bromaustausch reagiert[12].

Im NMR-Spektrum von 23 tritt die Methylmerkaptogruppe als Singulett bei relativ hohem Feld (δ = 2.13 ppm) in Erscheinung. Im Vergleich zu der analogen bromfreien Verbindung ergibt sich eine diamagnetische Verschiebung um 0.4 ppm[12].

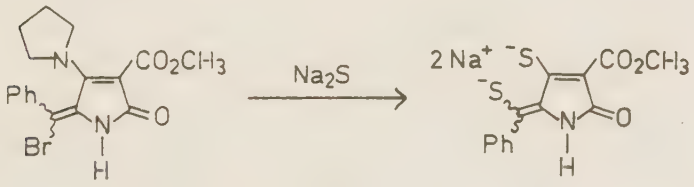
Setzt man 22 mit einem weiteren Äquivalent Natriumsulfid in

Methanol bei erhöhter Temperatur um, so isoliert man eine ebenfalls wasserlösliche, aber bromfreie Verbindung. Bei der Substanz handelt es sich, wie eine spätere Reaktion bestätigte, um das Bis-merkaptid 24.

Eine Umsetzung zur Bis-methylmerkapto-Verbindung gelang weder mit Dimethylsulfat, noch mit Methyljodid in DMF. Dieses Ergebnis entspricht früheren Versuchen zur Isolierung von 24[12].

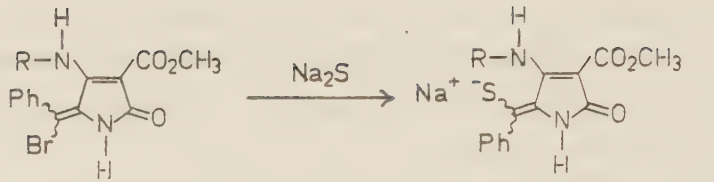
Umsetzung der Tetramsäure"amide"

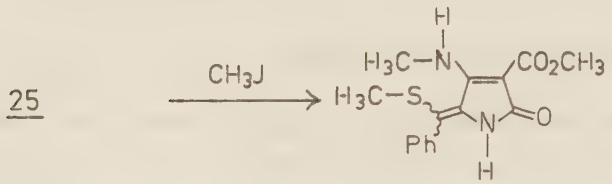
Wie sich bei der Herstellung von 22 gezeigt hat, reagiert auch mit Natriumsulfid bevorzugt die vinyloge Estergruppe in 3. Ein anderer Verlauf der Reaktion könnte sich ergeben, wenn statt des vinylogen Esters 3 ein vinyloges Säureamid eingesetzt würde. Wir ließen daher die Tetramsäure"amide" 7, 8 und 9 mit Natriumsulfid reagieren.



9 24

Aus der 4-Pyrrolidino-Verbindung 9 erhielten wir dabei eine Substanz, die sich bei Vergleich der Spektren als identisch mit 24 erwies. Ob auch hier zunächst 22 gebildet worden war, oder ob ein anderer Verlauf der Reaktion angenommen werden muß, konnte nicht geklärt werden, da ein Monosubstitutionsprodukt nicht zu fassen war.





Zu einem anderen Resultat gelangten wir, als wir die sekundären Tetramsäüre"amide" 7 und 8 unter den gleichen Bedingungen mit Natriumsulfid umsetzten. In beiden Fällen isolierten wir die wasserlöslichen Salze 25 bzw. 26. Durch Methylierung von 25 mit Methyljodid gewannen wir 27.

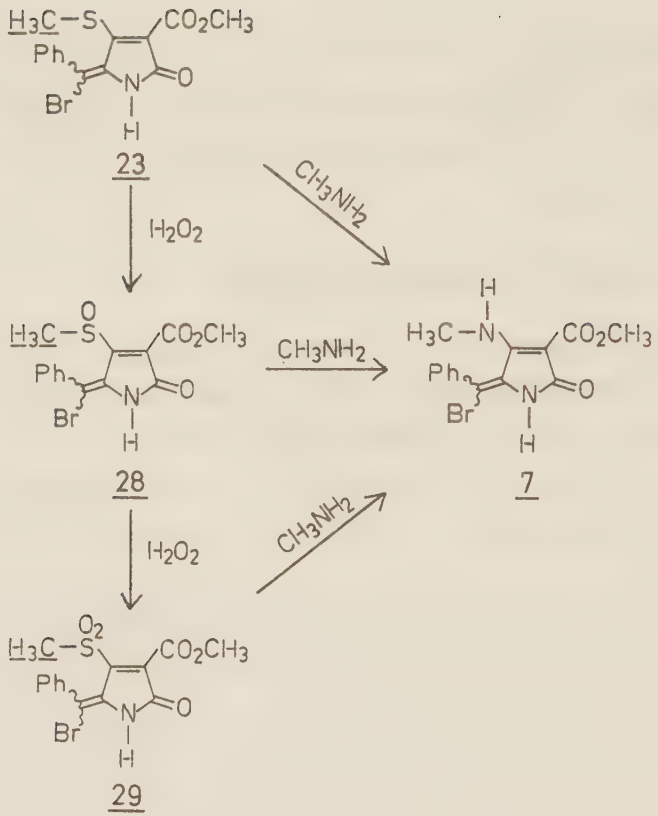
Im NMR-Spektrum von 27 sind sowohl ein Singulett bei δ = 3.85 ppm für die Estermethylgruppe, als auch ein Dublett bei δ = 3.22 ppm für die Methylaminogruppe vorhanden. Daneben erscheint neu ein Singulett bei δ = 2.05 ppm, das auf die Methylthiogruppe zurückgeht. Auffallend ist die paramagnetische Verschiebung des Signals für die Protonen der Methylaminogruppe um 0.94 ppm im Vergleich zu 7. Es entspricht damit den Angaben für die schon bekannte "Des-methylthio-Verbindung"[12].

Erwähnenswert ist eine Besonderheit im Massenspektrum von 27.

Es tritt hier ein Peak bei m/e 121 auf, der von einem Ph-C-S-Bruchstück stammen dürfte. Er ist bei allen Verbindungen mit Thiobenzyliden-Gruppierung anzutreffen (s. a. [12]) und stellt ein wichtiges Kriterium für das Vorliegen dieses Strukturelements dar.

Reaktionen der Thioenolether 23 und 27

Der Thioenolether 27 kann ebenso wie 23 als vinyloger Carbonsäurethiolester angesehen werden. Daraus könnte sich möglicherweise eine ähnliche Reaktivität ergeben.
Behandelt man 23 mit Methylamin, so erfolgt Substitution des Methylthiorestes; man erhält die bereits bekannte Verbindung 7.
Dagegen reagierte 27 nicht mit Amin. Der Grund für das Ausbleiben der nucleophilen Substitution dürfte darin zu suchen sein, daß dem Elektronenzug des Ester- bzw. Lactamcarbonyls schon durch die Aminogruppe in 4-Stellung nachgegeben wird.
R. J. Gaul und W. J. Fremuth beschreiben die Oxidation von Thiolestern zu Sulfonen mit einem Überschuß an Wasserstoffperoxid in Essigsäure am Beispiel des 2-Thiazolidinons[18].
Wir setzten 23 mit dem gleichen Oxidationsmittel bei Raumtemperatur um. Nach zehn Stunden isolierten wir das Sulfoxid 28. Erst nach mehrtägigem Einwirken von Wasserstoffperoxid in Eisessig auf 28 erhielten wir das Sulfon 29.



Tab. 5

Verb.	NMR: δ $\underline{CH_3}$ (ppm)	UV: λmax (nm)
23	2.13	325
28	2.57	272, 335
29	2.87	274, 374

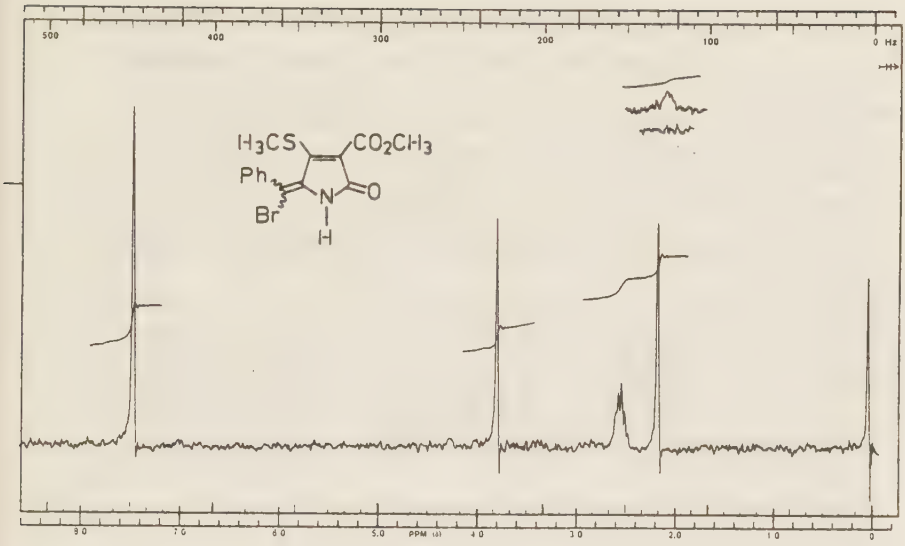


Abb. 3: NMR-Spektrum von 23 in d_6-DMSO

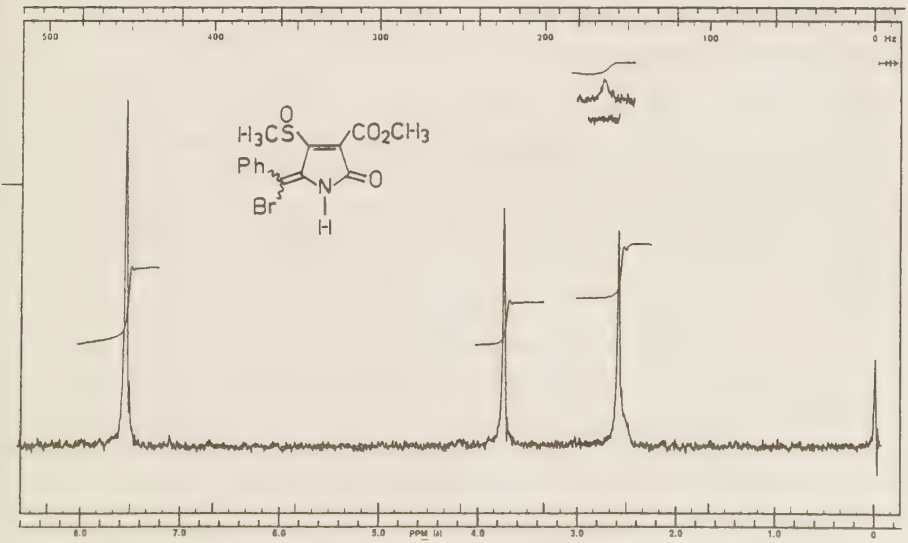


Abb. 4: NMR-Spektrum von 28 in d_6-DMSO

Die jeweilige Oxidationsstufe erkennt man zunächst am Molekülpeak im Massenspektrum, sowie an der Elementarzusammensetzung. Im NMR-Spektrum findet man bei gleichbleibender Lage der übrigen Signale für die Resonanz der Methylthiogruppe eine paramagnetische Verschiebung vom Sulfid über das Sulfoxid zum Sulfon, entsprechend der zunehmenden Entschirmung.

Parallel dazu verläuft eine erhebliche bathochrome Verschiebung des Hauptmaximums im UV-Spektrum. Im IR-Spektrum treten die Banden für die Carbonylschwingungen von Ester und Lactam in 23 bei 1715 und 1705 cm^{-1} auf. Während letztere ihre Lage nicht ändert, verschiebt sich erstere nach 1750 cm^{-1} beim Sulfoxid 28 bzw. 1755 cm^{-1} beim Sulfon 29.

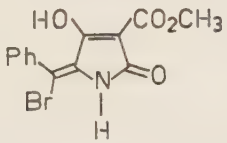
28 und 29 sind S-Oxide eines vinylogen Carbonsäurethiolesters. 28 könnte auch als vinyloges α-Ketosulfoxid, 29 als vinyloges α-Ketosulfon angesehen werden.

Obwohl 27 mehr als 23 den Charakter eines normalen Sulfids aufweist, wurde unter den bei 23 angewandten Bedingungen kein Oxidationsprodukt erhalten.

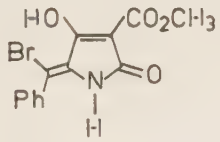
Wie 23 lassen sich auch 28 und 29 mit Methylamin in 7 überführen.

2. 4. Stereoisomerie der 5-(α-Brombenzyliden-)tetramsäure-derivate

Von 5-Benzylidentetramsäuren ist seit längerem bekannt, daß sie in Z-Konfiguration vorliegen[19], bzw. unter geeigneten Bedingungen in diese übergehen[20]. H. Burghard erklärt die größere Stabilität des Z-Isomeren mit der im Vergleich zum E-Isomeren geringeren sterischen Hinderung zwischen Phenylrest und Nachbarsubstituenten[19]. Bereits Methylierung am Lactam-Stickstoff führt jedoch dazu, daß ein Gemisch aus Z- und E-Verbindung entsteht, sobald Isomerisierung möglich ist[21].



Z

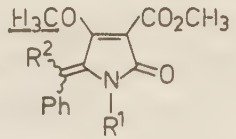


E

In der 5-(α-Brombenzyliden-)tetramsäure tritt nun an die Stelle des relativ kleinen Wasserstoffatoms Brom als ein Substituent mit großer Raumerfüllung. Daher war möglicherweise eine Änderung in der Stereoisomerie der Seitenkette zu erwarten. Zur Klärung der sterischen Verhältnisse wurden folgende Ergebnisse herangezogen:

1) Im Vergleich zu den nichtbromierten Verbindungen mit Z-Konfiguration erfahren bei den 5-(α-Brombenzyliden-)-tetramsäurederivaten alle NMR-Signale von Substituenten in 4-Stellung eine diamagnetische Verschiebung um bis zu

1 ppm. In der Literatur finden sich keine Hinweise, daß die Nachbarschaft eines Bromatoms diesen Effekt bedingen könnte. Eher ist die Lageänderung auf den Anisotropie-Effekt eines benachbarten Phenylrestes zurückzuführen[22]. Diese Annahme wird durch Vergleich der 5-(α-Brombenzyliden-)tetramsäure"ester" mit den nichtbromierten Analogen bekannter Konfiguration bestätigt. Wie der Tabelle zu entnehmen ist, ähneln die NMR-Daten der bromierten Verbindungen denen der nichtbromierten E-Isomeren. Dies weist auf eine Z-Konfiguration der bromierten Derivate hin.

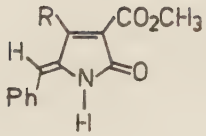


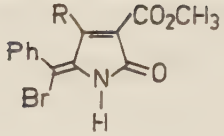
Tab. 6

R^1	R^2	Konfig.	δ $\underline{OCH_3}$ (ppm)	δ NCH_3 (ppm)	Lit.
H	H	Z	4.23	---	6)
H	H	E	3.84	---	20)
H	Br		3.72	---	
CH_3	H	Z	4.17	2.83	21)
CH_3	H	E	3.90	3.20	21)
CH_3	Br		3.60	3.50	

2) H. Poschenrieder beschreibt bei den NMR-Spektren von Lactimethern der Z-5-Benzylidentetramsäure eine Aufspaltung des Signals für die Protonen des Phenylrestes in zwei Multipletts im Integralverhältnis von 2:3 und begründet diese Tatsache mit dem Anisotropie-Effekt der C=N-Doppelbindung, in deren Einflußbereich die o-Protonen des Aromaten liegen[17]. Beim Lactimether 4, sowie bei allen Umsetzungsprodukten von 4 mit Aminen (17 - 20), tritt der Phenylrest aber als Singulett auf. Dies weist ebenfalls auf eine Z-Konfiguration der bromierten Verbindungen hin.

3) Den Untersuchungen von H.-D. Stachel und H. Burghard[19] ist zu entnehmen, daß beim Z-Isomeren der Tetramsäure der Phenylrest in der Ebene des Pyrrolinon-Ringes angeordnet ist und damit an der Konjugation des Systems teilnimmt. Unter Zuhilfenahme des Dreiding-Modells ist zu erkennen, daß für einen Phenylrest in E-Stellung nur eine gegenüber der Ebene des Pyrrolinon-Ringes verdrehte Anordnung möglich ist, da Koplanarität eine Überschneidung mit dem Substituenten in 4-Stellung zur Folge hätte. Aus dieser Verdrehung müßte sich eine Störung der Konjugation ergeben, die sich in einer hypsochromen Verschiebung des UV-Maximums äußern sollte.
Tatsächlich findet man bei den 5-(α-Brombenzyliden-)-tetramsäure-Derivaten durchwegs Maxima, die bei tieferen Wellenlängen liegen, als die der entsprechenden Z-5-Benzylidentetramsäure-Derivate.





Tab. 7

R	UV: λmax(nm)	NMR: δR(ppm)	UV: λmax(nm)	NMR: δR(ppm)
OH	233, 326	---	230, 295	---
OCH_3	227, 338	4.23	225, 320	3.72
$NHCH_3$	237, 329	3.38	227, 325	2.28
$NHCH_2Ph$	238, 332	4.85	223, 310	3.87
$NH-NH_2$	237, 329	---	231, 312	---
SCH_3	240, 350	2.53	325	2.13 (d_6-DMSO)

Lit.: 14)

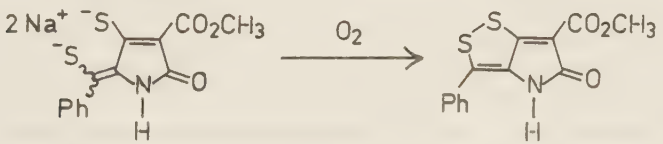
Die NMR-Spektren wurden, soweit nichts anderes vermerkt, in $CDCl_3$ aufgenommen.

Demnach stehen alle aufgeführten Spektraldaten der 5-(α-Brombenzyliden-)tetramsäure-Derivate in Einklang mit der Vorstellung, daß die untersuchten Verbindungen in der Z-Konfiguration vorliegen.

3. Herstellung und Reaktionen des 1,2-Dithiolopyrrols 30 und der Pyrroloisothiazole 31 und 32

3. 1. Herstellung

Aus dem Bismerkaptid 24 erhält man durch Luftoxidation das Dithiolopyrrol 30[12]. Die eigenen Versuche zur Ausbeutesteigerung, z. B. Einleiten von reinem Sauerstoff in die wäßrige Lösung von 24 oder Zugabe von Wasserstoffperoxid lieferten kein besseres Ergebnis.



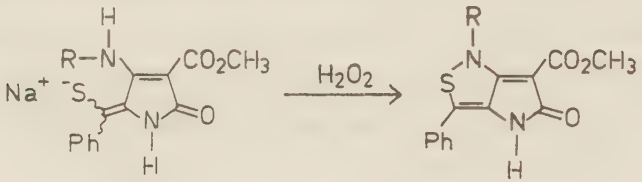
24 30

Nach dem gleichen Reaktionsprinzip sollten sich aus den Merkaptiden 25 und 26 Pyrroloisothiazole darstellen lassen. Als Oxidationsmittel wählten wir Wasserstoffperoxid[23]. Trägt man in 30 %-ige Peroxidlösung portionsweise eine Lösung des Salzes 25 bzw. 26 ein, so tritt bei jeder Zugabe eine rasch wieder verschwindende dunkelrote Färbung auf. Das Reaktionsprodukt 31 bzw. 32 fällt unter diesen Bedingungen als hellgelber Niederschlag aus. Die Ausbeute übersteigt allerdings selten 25 - 30 %.

Zum Beweis für die bicyclische Struktur der neuen Verbindung kann das NMR-Spektrum herangezogen werden: An Stelle der Dubletts der $\underline{CH_3}$-NH- bzw. Ph-$\underline{CH_2}$-NH-Gruppe von 7 und 8 treten im Spektrum von 31 und 32 Singuletts auf, da nun die Kopplungs-

möglichkeit durch das Fehlen des Protons am Stickstoff entfällt.

Es sei hier kurz darauf hingewiesen, daß die Pyrroloisothiazole 31 und 32 auch als Sulfenamide, das Dithiolopyrrol 30 als Disulfid aufgefaßt werden kann.



25,26 31,32

Tab. 8

Verb.	R	λ max (nm)
31	CH_3	243, 258 (S.), 330, 365
32	CH_2Ph	240, 260 (S.), 332, 368

Offensichtlich ist die Ausbildung eines zweiten Fünfringes auch bei der Darstellung von 31 und 32 begünstigt, da Dimerisierung zum Disulfid, eine mögliche Nebenreaktion bei der oxidativen Sulfenamid-Bildung[24], nicht beobachtet werden konnte.

Der Versuch, durch Umsetzung des Amins 6 mit $Na_2S \cdot 9\ H_2O$ und anschließende Oxidation zu einem sekundären Sulfenamid (vgl. 31; R = H statt CH_3) zu gelangen, scheiterte; es entstanden nicht trennbare Produktgemische.

Im NMR-Spektrum von 31 und 32 erscheint der Phenylrest im Gegensatz zu den Aminen 7 und 8 als Multiplett bei δ = 7.5 ppm. Das Singulett für die Estermethylgruppen von 31 und 32 ent-

spricht in seiner Lage bei δ = 3.65 ppm demjenigen bei den monocyclischen Aminen 7 und 8. Bei sehr tiefem Feld treten die Alkylreste am Sulfenamid-Stickstoff in Resonanz. Das Singulett für die Benzyl-CH_2-Gruppe in 32 liegt bei δ = 5.92 ppm, dasjenige für die Methylgruppe in 31 bei δ = 4.06 ppm. Im Vergleich zum 4-Methylamino-5-(α-methylthiobenzyliden-)2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäuremethylester 27 erfährt das Signal nach dem Ringschluß zu 31 eine deutliche paramagnetische Verschiebung um 1.08 ppm. Dieser Effekt ist wesentlich größer, als er normalerweise bei der Entschirmung durch ein Schwefel-Atom beobachtet wird. Zieht man aus der Literatur offenkettige, einfache Sulfenamide zum Vergleich heran[25], so ergibt sich dort gegenüber den entsprechenden Aminen nur eine paramagnetische Verschiebung von maximal 0.3 ppm.

Das UV-Spektrum unterscheidet sich von dem des Disulfids 30 durch hypsochrome Verschiebung des Hauptmaximums um 30 nm, sowie durch ein zusätzliches Maximum bei 330 nm.

Auffallend im IR-Spektrum ist die tiefe Lage der Estercarbonylbande bei 1660 cm^{-1} sowohl für 31 und 32, als auch für 30.

Bevor auf die Besonderheiten in den Spektraldaten näher eingegangen wird, soll den Eigenschaften der Bicyclen nachgegangen werden.

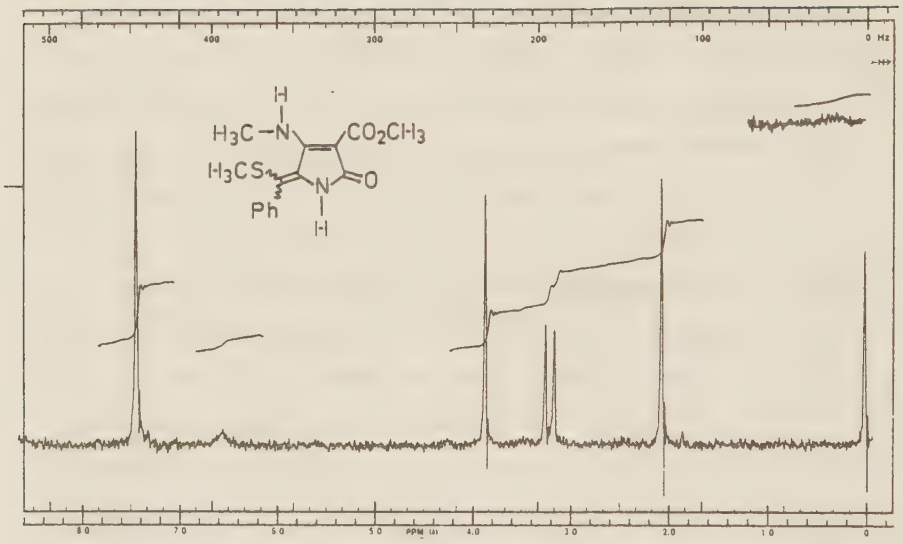


Abb. 5: NMR-Spektrum von 27 in $CDCl_3$

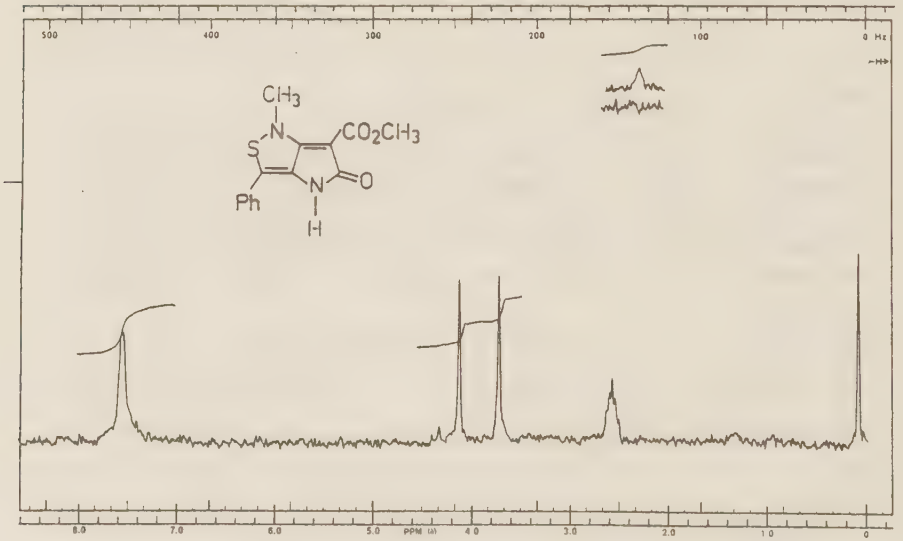


Abb. 6: NMR-Spektrum von 31 in d_6-DMSO

3. 2. Oxidation

Von Disulfiden ist bekannt, daß sie sich zu Thiosulfonaten oxidieren lassen. O. Hinsberg beschreibt diese Reaktion unter Verwendung von Wasserstoffperoxid in Eisessig als geeignetem Oxidationsmittel[26].

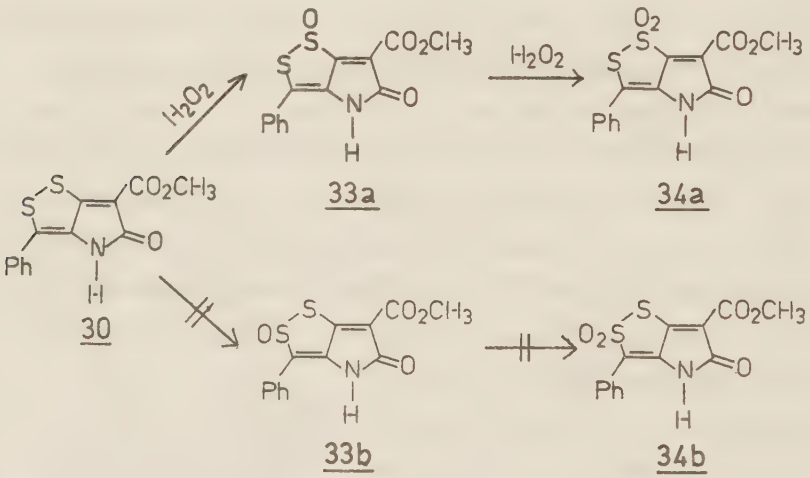
Wir setzten nach dieser Methode 30 in Eisessig mit 30 %-iger Wasserstoffperoxid-Lösung um. Nach 24 Stunden begann sich aus der Lösung ein Niederschlag abzuscheiden, der sich nach der Isolierung als einheitliche Substanz erwies. Aus Massenspektrum und Elementaranalyse ergibt sich eindeutig, daß das Monoxid gebildet worden ist, die Oxidation also nur bis zur Stufe des Thiosulfinats geführt hat. Dieses Ergebnis ist insofern erstaunlich, als Thiosulfinate normalerweise nur gefaßt werden können, wenn Wasserstoffperoxid in äquimolarer Menge eingesetzt wird[27]. Für das Auftreten des Monoxids 33 dürfte hier seine Schwerlöslichkeit verantwortlich sein, die es einer Weiterreaktion entzieht.

Der Versuch, 33 mit einer äquimolaren Menge des Oxidationsmittels herzustellen, lieferte kein befriedigendes Ergebnis: das Produkt enthielt stets größere Mengen unumgesetzten Disulfids.

Auf Grund dieser Vorversuche wurde 30 in einem größeren Überschuß an Wasserstoffperoxid in Eisessig umgesetzt, wobei intermediär gebildetes Monoxid in Lösung blieb. Verfolgte man die Reaktion dünnschichtchromatographisch, so zeigte sich, daß das zunächst relativ rasch entstandene 33 erst im Verlauf einer Woche weiteroxidiert wurde. Andere, dünnschicht-

chromatographisch nachweisbare Verbindungen traten nicht auf. Durch Verdünnen mit Wasser schied sich das Oxidationsprodukt in hellgelben Flocken ab.

Der Spektrenvergleich und die Elementaranalyse zeigen, daß es sich bei der Verbindung um das Disulfiddioxid 34 handelt, das von Ch. Kreiner durch Oxidation von 30 mit m-Chlorperbenzoesäure ohne Isolierung einer Zwischenstufe in vergleichbarer Ausbeute erhalten wurde[12].



Tab. 9

Verb.	UV: λmax (nm)	IR: Carbonylschwingungen
30	217, 265, 398	1660 cm^{-1} [12]
33	226, 335, 396 (S.)	1760 1710 1655 cm^{-1}
34	220, 328, 385 (S.)	1730, 1710 1655 cm^{-1}

Die drei Verbindungen 30, 33 und 34 sind erwartungsgemäß durch das NMR-Spektrum nicht zu unterscheiden. In allen Fällen erscheint das Signal für das Proton am Lactam-Stickstoff als Singulett bei δ = 11.30 ppm, das auf Zusatz von D_2O verschwindet. Dem Phenylrest entspricht ein Multiplett bei δ = 7.6 ppm, die Estermethylgruppe gibt sich als Singulett bei δ = 3.8 ppm zu erkennen.

Dagegen zeigen sich beim Vergleich der UV- und IR-Spektren deutliche Unterschiede zwischen der Ausgangsverbindung 30 und den oxidierten Substanzen 33 und 34. Die Daten bei den beiden oxidierten Verbindungen weichen jedoch nur geringfügig voneinander ab. Während 30 im IR-Spektrum im Valenzschwingungsbereich für Carbonylgruppen erst bei 1660 cm^{-1} absorbiert, weisen sowohl 33 als auch 34 je zwei Banden im Bereich oberhalb 1700 cm^{-1} auf, die der Ester- bzw. Lactamcarbonylschwingung entsprechen (s. Tab. 9).

Im UV-Spektrum von 30 liegt das Hauptmaximum bei 398 nm, die beiden oxidierten Verbindungen 33 und 34 absorbieren dagegen bei 335 bzw. 328 nm. Ein Nebenmaximum bei 265 nm im Spektrum von 30 fehlt bei den beiden anderen Substanzen.

33 ebenso wie 34 reagiert in kristallinem Zustand mit intensiver Rotfärbung auf die Einwirkung des Tageslichts. Offenbar handelt es sich um eine Änderung der Kristallform, da Nebenprodukte nach der Farbänderung nicht nachweisbar sind.

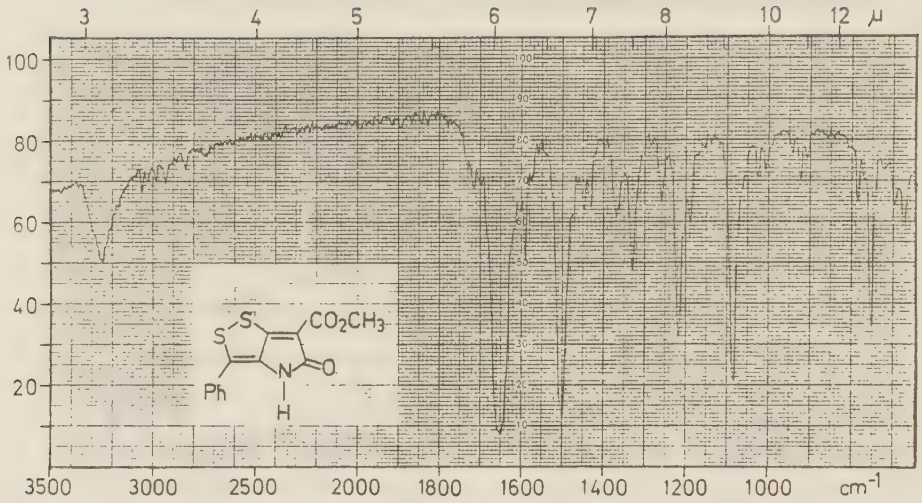


Abb. 7: IR-Spektrum von 30 in KBr

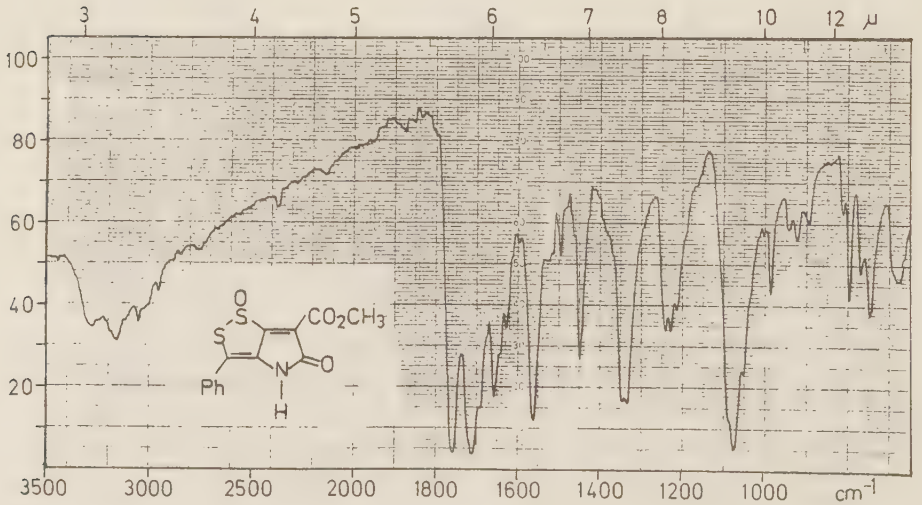
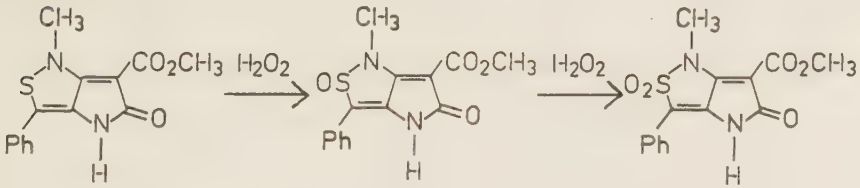


Abb. 8: IR-Spektrum von 33 in KBr

Wie Disulfide sollten sich auch Sulfenamide oxidieren lassen, wobei Sulfin- und Sulfonamide entstehen müßten[28]. 31 wurde nach dem beim Disulfid 30 beschriebenen Verfahren umgesetzt. Aus konzentrierter Lösung schied sich bereits nach etwa 12 Stunden eine Substanz ab, der auf Grund der Elementarzusammensetzung die Struktur des Sulfinsäureamids 35 zukommt. Aus einer verdünnten Lösung von 31 in Wasserstoffperoxid/Eisessig ließ sich nach einer Woche das Sulfonamid 36 isolieren.



31 35 36

Tab. 10

Verb.	UV: λmax (nm)	IR: Carbonylschwingungen
31	243, 258 (S.), 330, 365	1660 cm^{-1}
35	232, 334, 370 (S.)	1720 1700 1665 cm^{-1}
36	233, 324, 370 (S.)	1720 1710 1680 cm^{-1}

Ein Vergleich der Spektren von 31, 35 und 36 ergibt ein ähnliches Bild wie bei den Substanzen der Disulfid-Reihe. Wie Tab. 10 zu entnehmen, zeigen die Ergebnisse der UV- und IR-Spektren die gleiche Tendenz wie bei 30, 33 und 34. Dabei liegt jedoch in den IR-Spektren von 35 und 36 die Bande für

die Carbonylschwingung des Esters bei tieferen Wellenzahlen als die entsprechende Bande bei 33 und 34.

Auch bei 31, 35 und 36 stimmen die NMR-Spektren weitgehend überein. Eine Ausnahme bildet das Signal der Sulfenamid-Methylgruppe. Dieses erfährt durch die Oxidation eine diamagnetische Verschiebung um 0.3 ppm von δ = 4.06 ppm bei 31 nach etwa δ = 3.7 ppm beim Sulfinamid 35 und Sulfonamid 36.

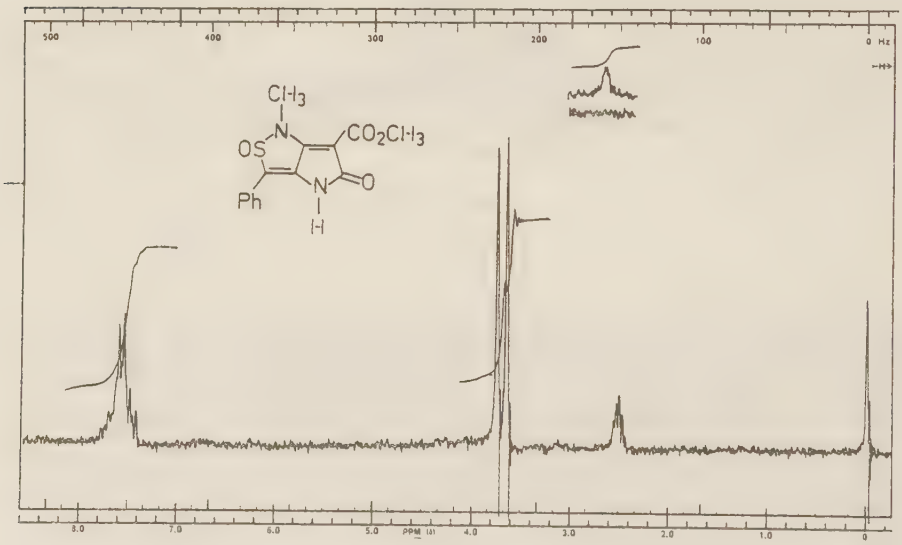


Abb. 9: NMR-Spektrum von 35 in d_6-DMSO

Frühere Versuche, den Ort der Oxidation im Thiosulfonat 34 festzulegen, waren unbefriedigend verlaufen[12]. Neue Erkenntnisse hofften wir durch Vergleich mit dem Sulfonamid 36 zu erhalten, bei dem, im Gegensatz zu 34, die Stelle der Oxidation feststeht.

Ein Vergleich der Massenspektren von 36 und dem Disulfiddioxid 34 bestätigt die von Ch. Kreiner angegebene Struktur 34 a) (s. S. 32)[12]. Während nämlich 34 ein Bruchstück der Masse 121 aufweist, das, wie schon erwähnt, in allen Verbindungen mit Merkaptobenzyliden-Rest auftritt und einem Ph-C-S-Ion zugeordnet wird, fehlt dieses Fragment bei 36 und allen später zu beschreibenden Verbindungen mit Sulfonamidgruppierung. Ein Oxidationsprodukt, wie es durch Formel 34 b) beschrieben wird, kommt daher kaum in Betracht.

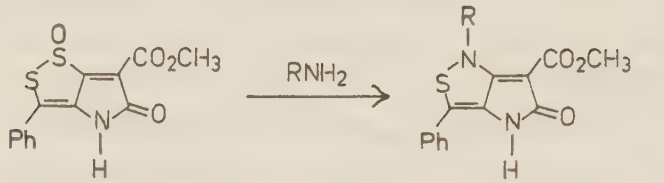
Damit ist aber für das Monoxid 33 noch nicht zweifelsfrei die Struktur 33 a) festgelegt, nachdem neuere Untersuchungen an unsymmetrischen Disulfiden gezeigt haben, daß Erst- und Weiteroxidation nicht unbedingt an demselben S-Atom erfolgen müssen[29]:

$$R^1-S-S-R^2 \longrightarrow R^1-\overset{O}{S}-S-R^2 \longrightarrow R^1-\overset{O}{S}-\overset{O}{S}-R^2 \longrightarrow R^1-S-\overset{O_2}{S}-R^2$$

Die Tatsache, daß im Massenspektrum von 33 wie bei 34 das Ph-C-S-Fragment auftaucht, beweist ebenfalls nicht die Struktur 33 a), da beim Sulfinamid 35, offenbar nach Sauerstoffabspaltung, ebenfalls das Bruchstück der Masse 121 registriert wird.

Eine Stütze für die Zuordnung der Struktur 33 a) ist jedoch die Umsetzung mit Methyl- bzw. Benzylamin. Man erhält hierbei

die bereits bekannten Sulfenamide 31 bzw. 32, die aus 33 a) entstanden sein müßten.



33

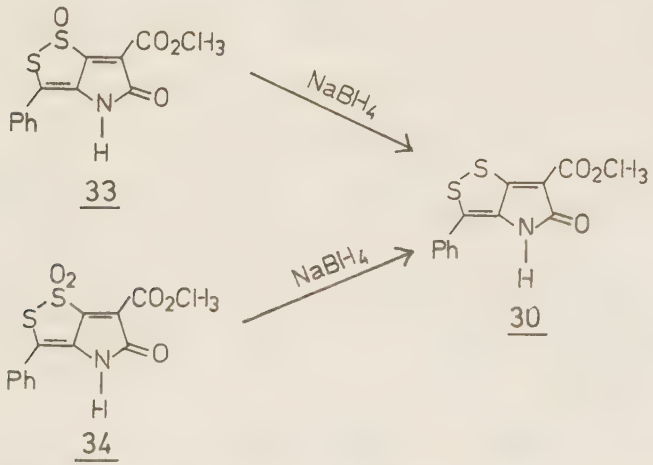
31 R=CH_3

32 R=CH_2Ph

Den Beweis für das Vorliegen von 33 a) brachte die "nucleophile Oxidation"[29] mit Natriumperjodat, bei der, wie mit Wasserstoffperoxid, 34 a) entstand. Da bei dieser Form der Oxidation, im Gegensatz zur "elektrophilen Oxidation"[29] mit Peroxid, ausschließlich der Sulfinyl-Schwefel zum Sulfonyl-Schwefel weiteroxidiert wird, ist das Entstehen von 34 a) nur aus 33 a) möglich.

3. 3. Reduktion

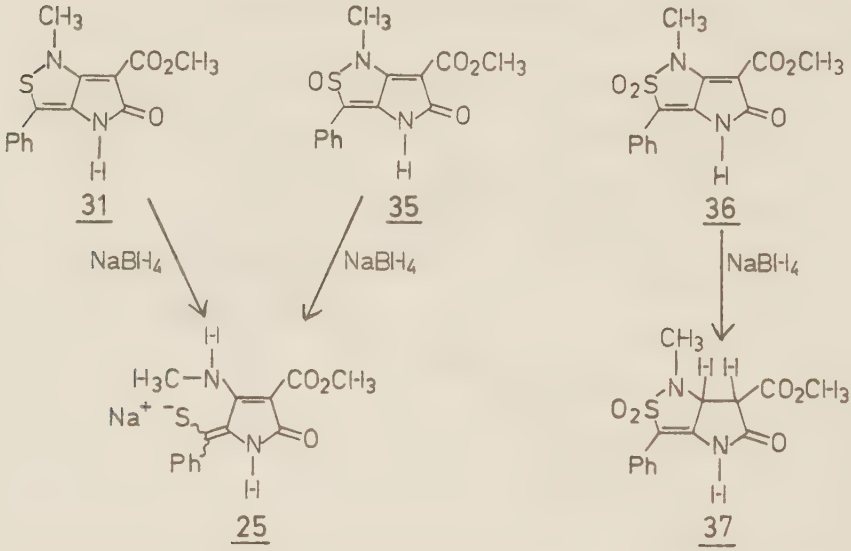
Ein wesentlicher Gesichtspunkt bei unseren Untersuchungen an den im vorhergehenden Kapitel beschriebenen Bicyclen 30 - 36 war die Frage nach ihrer Stabilität unter Bedingungen, unter denen die als Strukturelement enthaltenen Sulfen-, Sulfin- und Sulfonsäure-Derivate normalerweise nicht beständig sind. Eine Klasse von Reagentien, mit denen die erwähnten Gruppen leicht in Reaktion treten sollten, stellen Reduktionsmittel dar. Wir wählten für unsere Versuche Natriumborhydrid in Methanol.



Das Disulfid 30 ging bei Zugabe von Natriumborhydrid sofort unter Rotfärbung, die auf Salzbildung zurückzuführen ist, in Lösung. Auch nach längerer Reaktionszeit wurde 30 unverändert wiedergewonnen.

Ebenso konnte bei einem Reduktionsversuch mit Zinn in konzentrierter Salzsäure keine Spaltung der Disulfid-Bindung beobachtet werden.

30 konnten wir auch bei der Umsetzung des Thiosulfinats 33 mit Natriumborhydrid isolieren. Die Verbindung war nahezu quantitativ zum Disulfid reduziert worden.
Desgleichen führte die Reduktion des Thiosulfonats 34 bis zur Stufe des Disulfids.
Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß das 1,2-Dithiolopyrrol 30 gegenüber der Einwirkung eines Reduktionsmittels relativ stabil ist.



Anders verlief die Umsetzung des Sulfenamids 31 mit Natriumborhydrid. Nach dem Eindampfen der methanolischen Lösung blieb als Rückstand eine gut wasserlösliche Verbindung, die durch Vergleich der Spektren als das Merkaptid 25 identifiziert werden konnte. Es hatte also Reduktion unter Ringöffnung stattgefunden. Eine Oxidation der wäßrigen Lösung des Salzes mit Wasserstoffperoxid lieferte wieder das Sulfen-

amid 31.

25 entstand auch bei der Reduktion des Sulfinamids 35.

Bei der Behandlung des Sulfonamids 36 mit Natriumborhydrid blieb die stabilere Sulfonamidgruppe erhalten. Hier fand Reduktion des Pyrrolinon-Ringes zum Pyrrolidinon 37 statt.

Auf Grund des NMR-Spektrums kann eine Öffnung des Sulfonamid-Ringes ausgeschlossen werden, da das Signal der Protonen der N-Methylgruppe als Singulett erscheint. Einen Hinweis auf die Hydrierung einer Doppelbindung gibt das Massenspektrum, in dem der Molekülpeak bei m/e 322 und damit um zwei Einheiten über dem von 36 liegt. Im NMR-Spektrum treten die beiden Protonen als Dubletts bei δ = 4.61 und δ = 4.14 ppm mit einer Kopplungskonstanten von 9 Hz auf. Das zweite verschwindet auf Zusatz von D_2O, das erste erscheint daraufhin als Singulett.

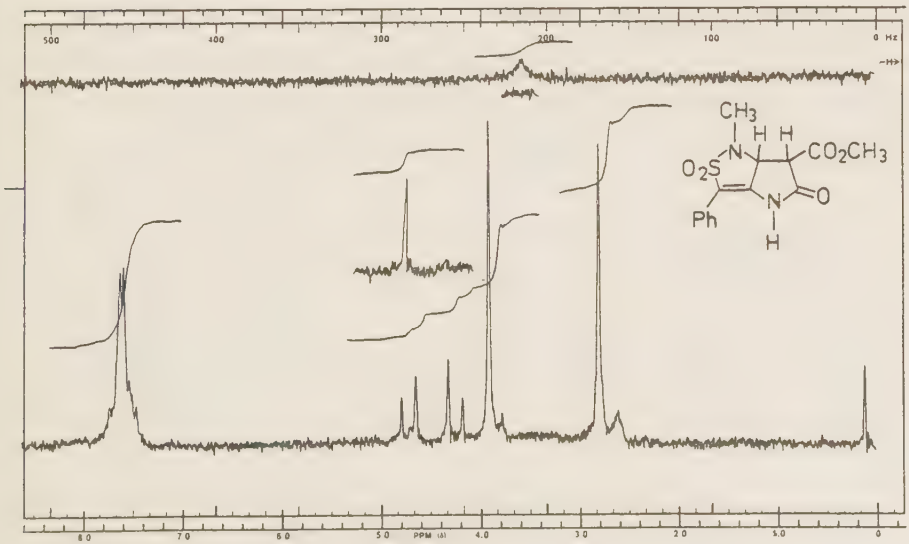


Abb. 10: NMR-Spektrum von 37 in d_6-DMSO

Über den Ort der Hydrierung geben die Spektraldaten der Nachbargruppen Aufschluß: Im NMR-Spektrum erfährt das Singulett für die Protonen der N-Methylgruppe eine diamagnetische Verschiebung von δ = 3.76 ppm bei 36 nach δ = 2.70 ppm bei 37. Ester- und Lactamcarbonylschwingung liegen im IR-Spektrum von 37 nach höheren Wellenzahlen verschoben. Man findet Banden bei 1760 und 1735 cm^{-1}.

3. 4. Reaktionen mit Basen

Mit Basen reagieren Disulfide, Thiosulfinate und Thiosulfonate normalerweise unter Spaltung der S-S-Bindung[30, 31]. Um abzuklären, inwieweit sich der Einbau in das bicyclische Gerüst stabilisierend auf die erwähnten Strukturen auswirkt, brachten wir 30 - 36 mit verschiedenen Basen zur Reaktion.

Salzbildung

Bei unseren Untersuchungen setzten wir zunächst alle Verbindungen in methanolischer Lösung mit einer äquimolaren Menge 3N Kalilauge um. Sofort bildete sich in allen Fällen ein Niederschlag. Bei der Chromatographie auf Kieselgel-Dünnschichtplatten zeigten die Substanzen denselben Rf-Wert sowie dieselbe Färbung mit Jod-Lösung wie die entsprechenden Ausgangsverbindungen. Beim Ansäuern der Suspensionen trat Rückreaktion ein und die Ausgangsprodukte konnten rein zurückgewonnen werden. Demnach hatte mit Kalilauge nur Salzbildung stattgefunden. Von diesen Salzen ist dasjenige von 30 bereits beschrieben[12].

Die Salze zeigten auch keine Veränderung, wenn zu ihren Suspensionen in Methanol zwei weitere Äquivalente 3N Kalilauge hinzugefügt wurden.

Mit 2N Natronlauge entstanden auf die gleiche Weise die Natriumsalze.

30–36 38–43

Tab. 11

Verb.	X	Y	λmax (nm)
38	S	S	226, 266, 328, 398[12]
39	SO	S	220, 338, 396 (S.)
40	SO_2	S	230, 334, 390 (S.)
41	NCH_3	S	242, 332, 366
42	NCH_3	SO	230, 333, 376 (S.)
43	NCH_3	SO_2	230, 324, 368 (S.)

In den IR-Spektren der Salze fehlen erwartungsgemäß die Banden für die NH-Valenzschwingungen. Im Carbonylschwingungsbereich erscheint bei den Verbindungen aller Oxidationsstufen die höchstgelegene Bande zwischen 1700 und 1670 cm^{-1}. Hingegen ist die Lage der Hauptmaxima in den UV-Spektren in allen Fällen im Vergleich zu den protonierten Substanzen nahezu unverändert.

Auch in den NMR-Spektren zeigen sich, abgesehen von den Signalen der aromatischen Protonen, keine Unterschiede in den Resonanzlagen entsprechender Protonen bei den Salzen und ih-

ren Ausgangsverbindungen. Im Gegensatz zu 30 - 36 erfolgt aber bei den Salzen eine paramagnetische Verschiebung der Signale für die o-Protonen des Phenylrestes. Daraus resultiert im Spektrum das Auftreten von zwei Multipletts, deren Integrale im Verhältnis 2:3 stehen.

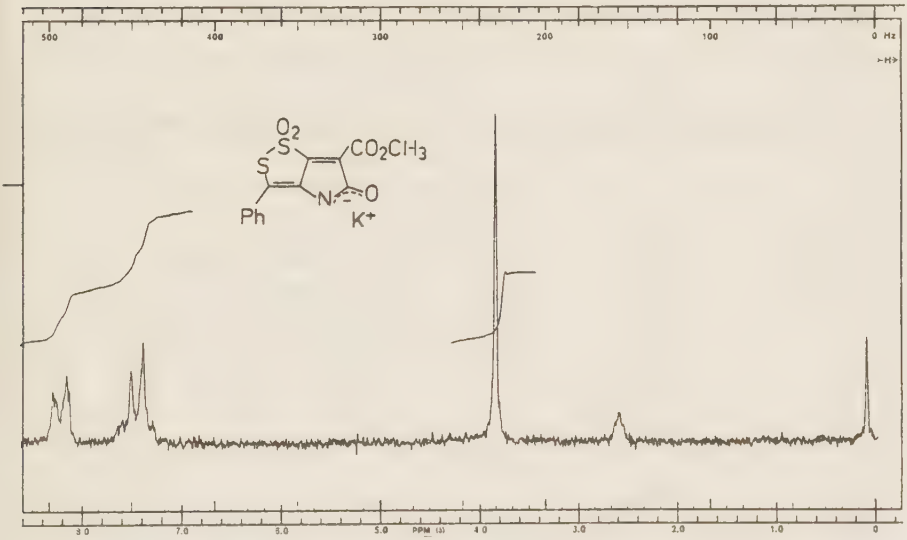
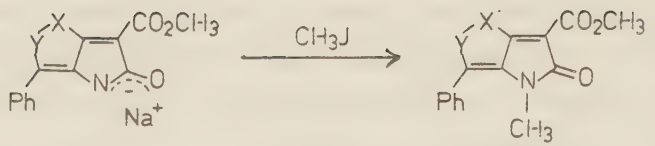


Abb. 11: NMR-Spektrum von 40 in d_6-DMSO

Alle Natriumsalze ließen sich mit Methyljodid am Lactam-Stickstoff methylieren. Für die präparative Durchführung dieser Reaktion stellten wir die Salze durch Umsetzung von 30 - 36 mit Natriumhydrid in trockenem DMF her und setzten sie ohne vorherige Isolierung mit Methyljodid um.



44-49

Tab. 12

Verb.	X	Y	λmax (nm)
44	S	S	218, 392[12)]
45	SO	S	220, 316
46	SO_2	S	226, 314, 380 (S.)
47	NCH_3	S	248, 355
48	NCH_3	SO	249, 320
49	NCH_3	SO_2	249, 308

Auf diese Weise erhielten wir die in Tab. 12 aufgeführten Verbindungen in reiner Form, mit Ausnahme des Thiosulfinats 45. In diesem Fall traten Nebenprodukte in größerer Menge auf. Um 45 rein zu gewinnen, ist es einfacher, die bereits methylierte Substanz 44 zu oxidieren. Bei längerer Reaktionszeit geht auch hier die Oxidation weiter zum Thiosulfonat 46. Als einzige der genannten Verbindungen ist 44 bereits beschrieben[12)].

Den Beweis dafür, daß in allen Fällen N-Methylierung einge-

treten ist, liefern die NMR-Spektren. Das Signal für die neu hinzugekommene Methylgruppe erscheint jeweils um δ = 3 ppm. Bemerkenswert ist das Vorliegen des Signals für den Phenylrest als Singulett in allen Fällen, während er bei den nicht methylierten Bicyclen als verschieden stark aufgespaltenes Multiplett auftritt. Dieser Unterschied zwischen N-Methyl- und analoger Des-N-Methyl-Verbindung ist auch bei den später beschriebenen Substanzen stets zu beobachten.

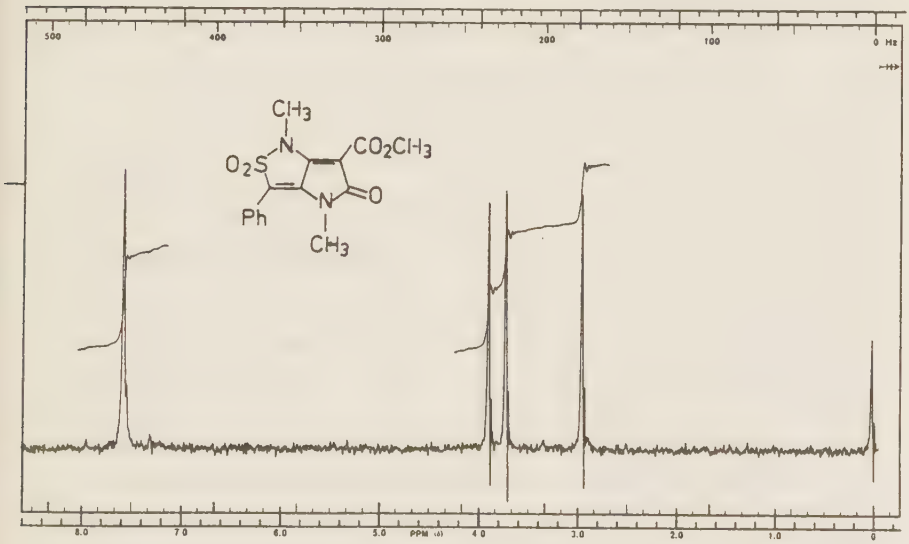


Abb. 12: NMR-Spektrum von 49 in $CDCl_3$

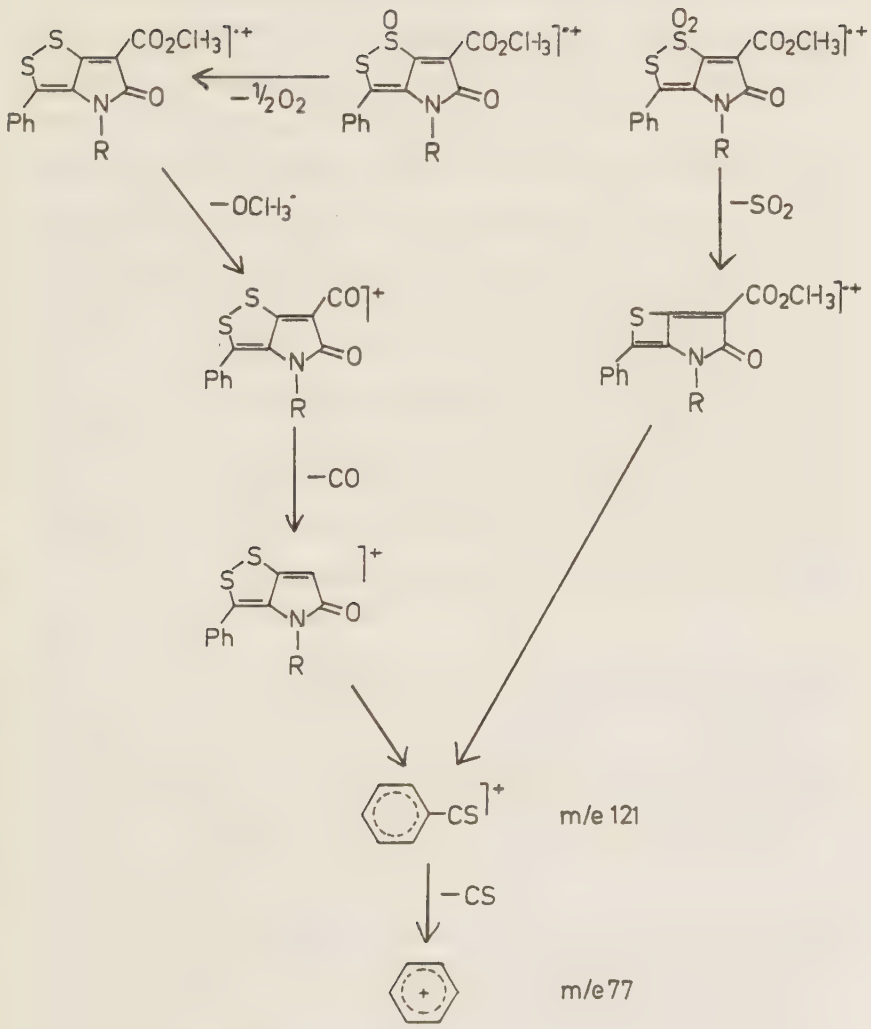
Die schon bei 30 - 36 erwähnten Unterschiede zwischen oxidierten und nicht oxidierten Verbindungen in der Lage der UV-Hauptmaxima treten auch bei den N-Methyl-Verbindungen auf. Allerdings liegen hier alle Maxima gegenüber denen der NH-Verbindungen um 10 - 20 nm hypsochrom verschoben.

Da die Massenspektren aller methylierten Substanzen die gleichen Abspaltungen zeigen, die schon an den nichtmethylierten Analogen beobachtet werden konnten und die für die jeweilige Oxidationsstufe charakteristisch zu sein scheinen, soll hier zusammenfassend darauf eingegangen werden.

Die Disulfide 30 und 44 zeigen eine Primärabspaltung von 31, gefolgt vom Verlust eines Fragments der Masse 28. Dies deutet darauf hin, daß zunächst, unter Erhalt des offensichtlich relativ stabilen bicyclischen Grundgerüsts, die Estergruppe in OCH_3- und CO-Bruchstücken abgespalten wird. Dieses Verhalten zeigen auch die Sulfenamide 31 und 47.

Die Thiosulfinate 33 und 45 spalten zunächst ein Bruchstück der Masse 16 ab, was für den Verlust von Sauerstoff spricht. Untersuchungen an Sulfinamiden haben ergeben, daß dieses Verhalten dort häufig beobachtet werden kann, jedoch ausschließlich in Fällen, in denen die Sulfinamide thermisch nicht stabil sind[32]. Die Autoren nehmen an, daß der Peak bei m/e = (M-16) von einem Produkt stammt, das nicht durch Fragmentierung, sondern bei einer thermischen Zersetzung entsteht.

Um zu überprüfen, ob dieses Verhalten auch in unserem Fall in Betracht zu ziehen war, erhitzten wir das Thiosulfinat 33 bis zum Schmelzpunkt. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung der Produkte ergab, daß hauptsächlich das Disulfid 30 gebildet worden war. Möglicherweise war auch bei Aufnahme der Massenspektren zuerst diese Reaktion eingetreten. Die weiteren Abspaltungen von Fragmenten der Masse 31 und 28, sowie alle folgenden, entsprechen denen bei den Disulfiden.



Fragmentierung von 30/44, 33/45 und 34/46

Ganz anders reagiert das Thiosulfonat 46. Wie 34[12] weist es einen metastabilen Peak - hier bei m/e 221 - auf, der einer Abspaltung von 64 Masseneinheiten aus dem Gesamtmolekül und damit dem Verlust von SO_2 zugeordnet werden kann.
Die Sulfinamide 35 und 48 zeigen in mehreren Einzelschritten Abspaltung von 80 Masseneinheiten. Da auch hier beim Erhitzen bis zum Schmelzpunkt thermische Zersetzung eintrat und u. a. zum Sulfenamid führte, kann nicht ausgeschlossen werden, daß ein Teil der Fragmente von diesem Molekül stammt.
Bei den Sulfonamiden 36 und 49 liegt der höchste prominente Peak um 96 Masseneinheiten unter dem Molekülpeak.
Außer den Sulfonamiden zeigen alle Verbindungen das Auftreten des Ph-C-S-Bruchstücks bei m/e 121. Allen Substanzen gemeinsam ist der Peak bei m/e 77 für den Phenylrest.

Reaktionen unter Veränderung des Moleküls

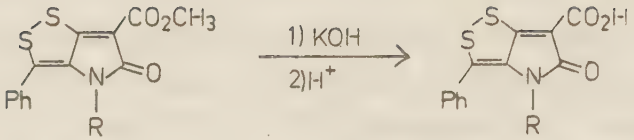
Die Stabilität der Salze 38 - 43 in Methanol/Kalilauge geht offenbar auf ihre Schwerlöslichkeit zurück. Um das Verhalten in wäßriger Lauge kennenzulernen, lösten wir 30 - 36 in überschüssiger 2N Natronlauge und ließen die Lösungen bestimmte Zeit bei Raumtemperatur stehen. Nach dem Ansäuern und Ausschütteln mit Methylenchlorid wurde dünnschichtchromatographisch die Veränderung beurteilt.
Dabei blieben das Disulfid 30 und das Sulfenamid 31 über mehr als 24 Stunden völlig stabil. Beim Thiosulfinat 33 und Thiosulfonat 34 traten bereits nach wenigen Minuten eine Reihe von Reaktionsprodukten auf, während 33 bzw. 34 nur mehr

in Spuren vorhanden war. Nach maximal drei Stunden war keine Ausgangsverbindung mehr nachweisbar. Ebenso rasch zersetzte sich das Sulfinamid 35. Das Sulfonamid 36 zeigte unter diesen Bedingungen erwartungsgemäß keine Veränderung.

In den Fällen, in denen Umsetzungen eingetreten waren, waren stets mehrere Substanzen entstanden, deren Trennung und Identifizierung nicht möglich war. Dies ist verständlich, da mit reaktiven Produkten zu rechnen war, die Folgereaktionen eingehen können[31].

Bei dem Versuch, als Basen Amine einzusetzen, ergaben sich hinsichtlich der Stabilität die gleichen Ergebnisse wie mit Laugen. Reaktionsprodukte konnten bei der Umsetzung des Thiosulfinats 33 gefaßt werden. Hier kam es, wie schon erwähnt (s. S. 38), mit den primären Aminen Methyl- und Benzylamin zur Bildung der Sulfenamide 31 und 32. Mit Ammoniak bzw. sekundären Aminen hingegen erhielt man neben Spuren des Thiosulfonats 34 hauptsächlich das Disulfid 30. Wir nehmen an, daß 34 durch Disproportionierung des Thiosulfinats 33 entsteht; die geringe Menge an Thiosulfonat erklärt sich daraus, daß diese Verbindung ihrerseits zum Disulfid 30 weiterreagieren kann[31].

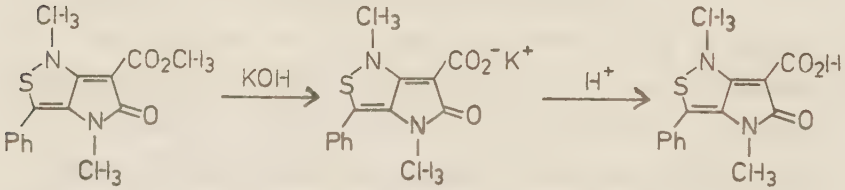
Zur weiteren Überprüfung der Stabilität wurden die unter den oben genannten Bedingungen unverändert gebliebenen Verbindungen 30 und 31 mit 40 %-iger Kalilauge in Methanol drei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dabei erfolgte bei 30, wie bereits beschrieben[12], Verseifung des Esters zum Kaliumsalz der Carbonsäure 50. Mit 31 fand unter den gleichen Bedingungen keine Reaktion statt.



30
44

50 R = H
51 R = CH_3

Um eine mögliche Stabilisierung durch die Salzbildung auszuschließen, wurden auch die methylierten Substanzen 44 und 47 mit Kalilauge erhitzt. Während der Ester in 44 bereits nach einer Stunde in 20 %-iger Kalilauge völlig zum Kaliumsalz von 51 gespalten wird[12], war 47 erst nach drei Stunden nicht mehr nachweisbar. Man isolierte das Kaliumsalz 52 und daraus die Carbonsäure 53.

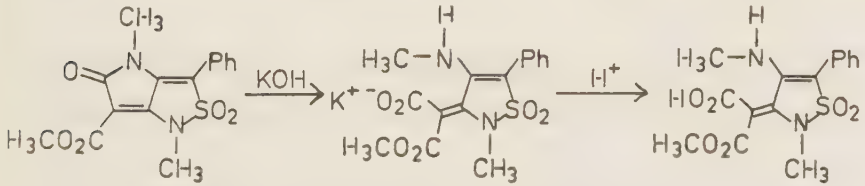


47 52 53

Im NMR-Spektrum von 52 und 53 fehlt das Signal für die Estermethylgruppe. Das IR-Spektrum des Salzes 52 weist im Carbonylschwingungsbereich Banden bei 1680 cm^{-1} für die Lactam-Carbonylgruppe und bei 1605 cm^{-1} für das Carboxylation auf. Die Säure 53 zeigt Banden bei 1705 und 1630 cm^{-1}.

Einen ganz anderen Verlauf nahm die Umsetzung des Sulfonamids 49 mit Kalilauge. Beim Erhitzen der Substanz in Methanol mit einem Äquivalent 3N Kalilauge bis zur Rückflußtemperatur ging 49 nach wenigen Minuten in Lösung, worauf sofort ein gelblich-

weißer, gut wasserlöslicher Niederschlag ausfiel.
Das NMR-Spektrum zeigt das Vorhandensein der O-Methylgruppe durch ein Singulett bei δ = 3.53 ppm an; Esterhydrolyse ist also nicht eingetreten. Von den Signalen für die beiden N-Methylgruppen erscheint eines als Dublett bei δ = 2.55 ppm mit einer Kopplungskonstante von 6 Hz und wird nach D_2O-Austausch zum Singulett. Dieses Verhalten spricht dafür, daß eine $NHCH_3$-Gruppe vorliegt. Das Signal für die andere Methylaminogruppe tritt weiterhin als Singulett auf. Demzufolge muß Aufspaltung eines Ringes eingetreten sein.
49 kann als vinyloges Imid einer Sulfon- und einer Carbonsäure aufgefaßt werden. Zum Vergleich kann N-Methylsaccharin dienen. Von diesem ist bekannt, daß es durch Behandeln mit alkoholischer Kalilauge in das Kaliumsalz der o-Sulfonamidobenzoesäure übergeht[33]. In Analogie dazu ist bei 49 Aufspaltung der Carbonsäureamid-Bindung zu 54 zu erwarten.



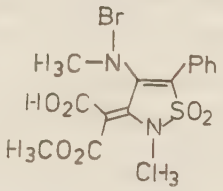
49 54 55

Daß dies zutrifft, ergibt sich aus dem IR-Spektrum. Neben der Estercarbonylbande bei 1680 cm^{-1} tritt im Carbonylschwingungsbereich nur noch eine Bande bei 1570 cm^{-1} auf, wie sie für ein Carboxylation zu erwarten ist.
Mit Säure entsteht die Estersäure 55 mit zwei IR-Banden bei 1755 und 1740 cm^{-1}.

55 ist ein Sultam. Verbindungen dieses Typs, jedoch ohne ungesättigte Seitenkette, sind von H.-D. Stachel und G. Drasch schon früher erhalten worden[34].

55 geht bei längerem Stehen in Lösung, sowie beim trockenen Erhitzen bis zum Schmelzpunkt unter Recyclisierung in die Ausgangsverbindung 49 über. Auch bei der angestrebten Decarboxylierung von 55 in Pyridin[35] trat vollständige Rückbildung von 49 ein.

Beim Versuch, durch Umsetzung von 55 mit Brom in Eisessig zur "bromierenden Decarboxylierung" zu kommen, entstand das N-Bromid 56.



56

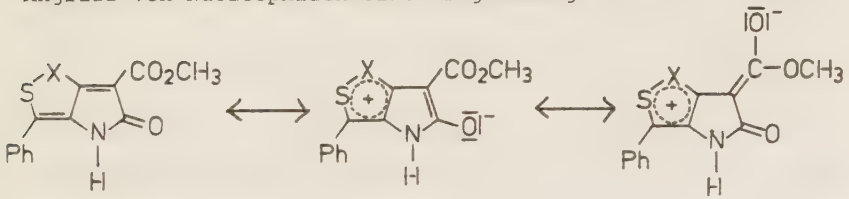
Gegenüber 54 weist es im NMR-Spektrum eine paramagnetische Verschiebung des Signals für die Methylgruppe des vinylogen Sulfonamids von δ = 2.55 ppm bei 54 nach δ = 2.85 ppm bei 56 auf. Erwartungsgemäß erscheint das Signal bei 56 als Singulett. Phenylrest, Ester- und Sulfonamid-Methylgruppen treten als Singuletts bei δ = 7.53, 3.82 und 2.80 ppm in Resonanz.

56 zeigt für N-halogenierte Sulfonamide typische Reaktionen:

1) Nach dem Lösen der Verbindung in Natronlauge und anschließendem Ansäuern mit Salpetersäure entsteht auf Zusatz von Silbernitrat eine gelblich-weiße Fällung von Silberbromid.
2) In salzsaurer Lösung wird Kaliumjodid durch das aus 56 freigesetzte Hypobromit zu Jod oxidiert.

3. 5. Weitere Reaktionen zur Kenntnis der Eigenschaften des 1,2-Dithiolopyrrols 30 und des Pyrroloisothiazols 31

Wie die bisher beschriebenen Reaktionen gezeigt haben, zeichnen sich das 1,2-Dithiolopyrrol 30 und das Pyrroloisothiazol 31 durch große Stabilität aus. Diese Eigenschaft unterscheidet sie sowohl von den Analogen höherer Oxidationsstufen, als auch von den Grundkörpern, von denen sie sich ableiten. Unsubstituierte 1,2-Dithiole und 4-Isothiazoline sind nicht bekannt[36, 37]. Soweit substituierte Vertreter dieser Stoffklassen existieren, sind diese nicht beständig[36, 38]. Als stabiler haben sich 1,2-Dithiol-3-one und 4-Isothiazolin-3-one erwiesen. Jedoch bewirkt auch bei diesen Verbindungen der Angriff von Nucleophilen eine Ringöffnung[36, 39].



30 X = S

31 X = NCH_3

Die hohe Stabilität von 30 bzw. 31 dürfte auf zwei Faktoren beruhen. Zum einen sollte sich die Substitution durch den Phenylrest stabilisierend auf den Dithiol- bzw. Isothiazolin-Ring auswirken. Den entscheidenden Einfluß dürften aber die beiden Carbonylgruppen ausüben. Sie ermöglichen eine Elektronenverteilung entsprechend den Grenzformeln a) und b), in denen der Dithiol- bzw. Isothiazolin-Ring iso-π-elektronisch mit dem Tropylium-Kation ist. Die große Stabilität der bei-

den Ringsysteme zeigt, daß den Grenzstrukturen großes Gewicht zukommt.

Die Funktion des schwefelhaltigen Ringes als Elektronen-Donator und der Carbonylgruppen als -Akzeptoren müßte sich darin äußern, daß sich 30 und 31 wie Dipole verhalten.

Im Einklang mit dieser Vorstellung stehen die Spektraldaten von 30 und 31. Im NMR-Spektrum von 31 erklärt sich die Resonanzlage der N-Methylgruppe bei ungewöhnlich tiefem Feld (δ = 4.06 ppm) aus der starken Entschirmung durch die positive Teilladung des Sulfenamid-Ringes. Nach der Oxidation tritt das Signal bei höherem Feld auf.

Die tiefe Lage der Banden für die Amid- und Estercarbonylschwingungen im IR-Spektrum von 30 und 31 ist ein Hinweis auf den geschwächten Doppelbindungscharakter der Carbonyl-C=O-Bindungen und entspricht der durch die Grenzformeln a) und b) beschriebenen Elektronenverteilung. Bei allen oxidierten Verbindungen absorbieren die beiden Gruppen bei höheren Wellenzahlen (s. Tab. 9 und 10).

Eine weitere Bestätigung dafür, daß 30 und 31 als Dipole vorliegen, liefern die UV-Spektren. Von Substanzen mit ausgeprägt dipolarem Charakter ist bekannt, daß sie bei der Aufnahme der Spektren in Lösungsmitteln verschiedener Polarität negative Solvatochromie zeigen[40]. Wir wählten für unsere Messungen Methanol, Acetonitril und Dioxan als Lösungsmittel und erhielten folgendes Ergebnis: Während die oxidierten Verbindungen in verschiedenen Medien nahezu gleiche Lage des Hauptmaximums zeigen, kann bei 30 und 31 eine bathochrome Verschiebung bei Aufnahme der Spektren in unpolareren Lösungs-

mitteln beobachtet werden. Die genauen Werte sind Tab. 13 zu entnehmen.

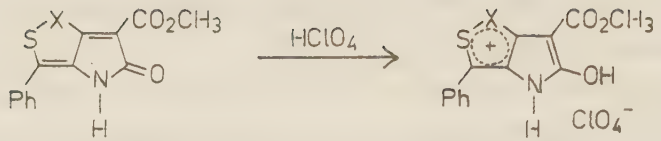
Tab. 13

Verb.	λmax (nm) in: CH_3OH	CH_3CN	Dioxan
30	398	407	411
33	335	332	334
34	328	329	331
31	365	376	382
35	334	334	338
36	324	324	328

Außer den Spektraldaten weist auch die Basizität auf den Dipolcharakter von 30 und 31 hin. Bei der Umsetzung mit 70 %-iger Perchlorsäure in Eisessig konnten die Perchlorate 57 und 58 gewonnen werden. Entgegen den Angaben von Ch. Kreiner für 57[12] hydrolysieren die beiden Salze allerdings in Wasser sofort.

Die NMR-Spektren von 57 und 58 zeigen keine Veränderung in den Signallagen gegenüber den Spektren von 30 und 31.

Im IR-Spektrum erscheint, im Gegensatz zu den Ausgangsverbindungen, die Carbonylbande des Esters jeweils im Bereich oberhalb 1700 cm^{-1}: bei 1710 cm^{-1} im Fall von 57, bei 1725 cm^{-1} im Spektrum von 58.



30, 31 57, 58

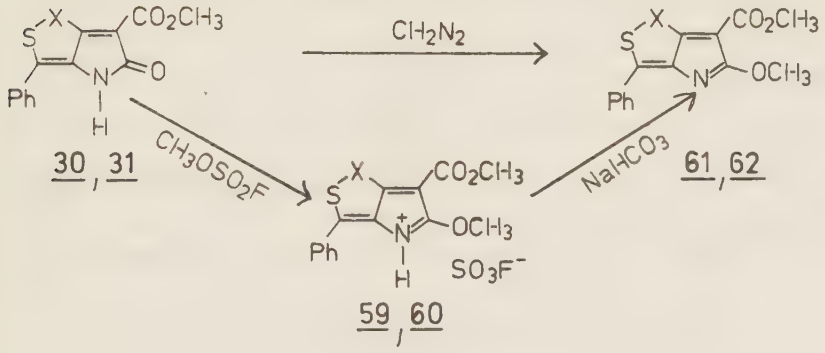
Tab. 14

Verb.	X	λmax (nm) in $HClO_4$
57	S	243, 285, 368
58	NCH_3	214, 248, 320

Die Hauptmaxima im UV-Spektrum, das in 70 %-iger Perchlorsäure aufgenommen wurde, liegen um 30 nm (57) bzw. 45 nm (58) hypsochrom verschoben im Vergleich zu 30 und 31.
Unter den genannten Bedingungen konnten aus den oxidierten Verbindungen 33 und 34 bzw. 35 und 36 keine Perchlorate hergestellt werden.

Der geschwächte Doppelbindungscharakter der Lactamcarbonylgruppe, der sich in der tiefen Lage der zugehörigen Bande im IR-Spektrum von 30 und 31 äußert, sollte einen Einfluß auf den Ort der Methylierung mit Diazomethan ausüben. R. Gompper beschreibt für die Methylierung von Säureamiden bei abnehmendem Doppelbindungscharakter der Amidcarbonylbindung eine Tendenz zur O-Methylierung[41].
Erwartungsgemäß gehen 30 und 31 mit Diazomethan unter Methylierung des Sauerstoffs der Lactamgruppe in die Lactimether 61 (bereits bekannt[12]) bzw. 62 über. Aus dem Thiosulfonat 34

und dem Sulfonamid 36 entstanden dagegen ausschließlich die N-Methyl-Verbindungen, die, wie oben beschrieben (s. S. 45), auch aus den Natriumsalzen mit Methyljodid erhalten wurden. Das Thiosulfinat 33 sowie das Sulfinamid 35 ergaben Produktgemische, die, wie dünnschichtchromatographische Vergleiche zeigten, in beiden Fällen die N-Methyl-Verbindungen enthielten.



Tab. 15

Verb.	X	λmax (nm)
61	S	244, 288, 375[12)]
62	NCH_3	258, 341

Die Fluorosulfonate der Lactimether 61 und 62 entstanden bei der Umsetzung von 30 und 31 mit Fluorsulfonsäuremethylester in trockenem Dimethoxyethan. Mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung konnten aus den Salzen 59 und 60 die Lactimether 61 und 62 freigesetzt werden.

Die Verbindungen höherer Oxidationsstufen wurden dagegen mit Fluorsulfonsäuremethylester nicht methyliert.

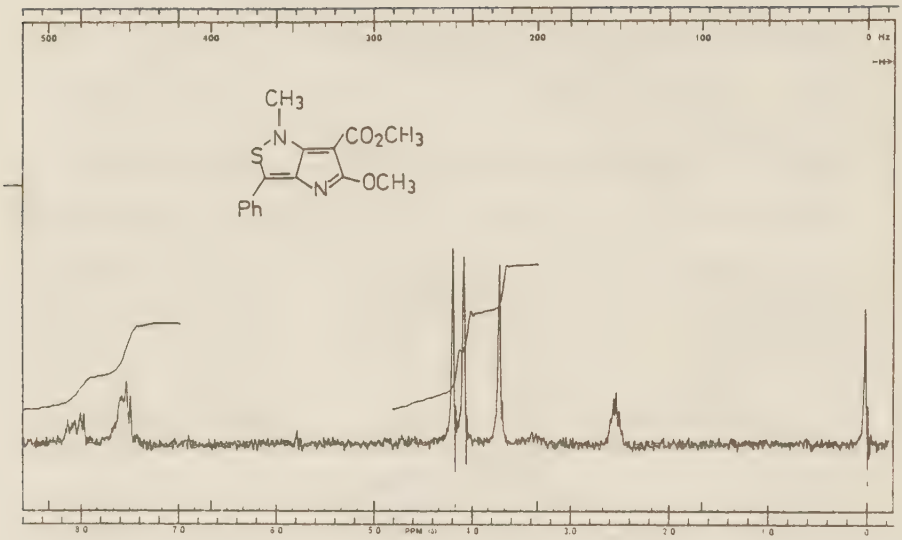
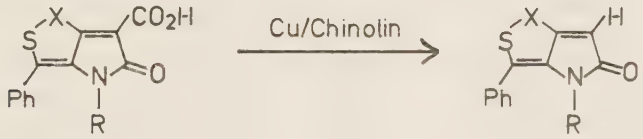


Abb. 13: NMR-Spektrum von 62 in d_6-DMSO

Die O-Methylierung hat im NMR-Spektrum von 61 und 62 das Auftreten eines Signals bei δ = 4.10 ppm zur Folge. Charakteristisch für das Vorliegen der Lactimether sind zwei Multipletts mit Integralen im Verhältnis 2:3 für die Protonen des Phenylrests. Die Aufspaltung wird vermutlich durch den Anisotropieeffekt der C=N-Doppelbindung auf die o-Protonen des Aromaten bedingt, wie ihn H. Poschenrieder für die Lactimether anderer Tetramsäure-Derivate beschreibt[17] und wie er auch bei den Salzen 38 - 43 beobachtet werden kann.

Hinsichtlich des Dipolcharakters waren auch die 1,2-Dithiolopyrrole und Pyrroloisothiazole von Interesse, die formal durch Abspaltung der Estergruppe in 30 und 31 entstehen.

Die in 6-Stellung unsubstituierten Verbindungen sollten durch Decarboxylierung der Carbonsäuren 50, 51 und 53 darstellbar sein. Ein Versuch an 51 hat ergeben, daß die Decarboxylierung schon beim trockenen Erhitzen der Substanz möglich ist. Mit günstigerer Ausbeute verlief die Reaktion beim Erwärmen von 51 in Chinolin unter Zusatz von Kupferpulver bis zum Ende der heftigen Gasentwicklung. Nach der Reinigung mittels Säulenchromatographie erhielten wir in mehr als 50 % Ausbeute 64. Auf dem gleichen Weg entstand 63 aus der Carbonsäure 50 sowie 65 aus 53.



50, 51, 53 63, 64, 65

Tab. 16

Verb.	X	R	λmax (nm)
63	S	H	261, 376
64	S	CH_3	244 (S.), 366
65	NCH_3	CH_3	248, 266 (S.), 318, 352 (S.)

63 und 64 zeigen im IR-Spektrum wie die entsprechenden Ester die Carbonylbande für die Lactamfunktion bei relativ tiefen Wellenzahlen (1670 bzw. 1655 cm^{-1}). Das Signal des Vinyl-

protons liegt im NMR-Spektrum von 63 bei δ = 5.95 ppm, im Spektrum von 64 bei δ = 6.03 ppm. Es ist also im höchsten Teil des Felds, in dem normalerweise aromatische Protonen in Resonanz treten, zu finden. Die bei den Tetramsäuren übliche Kopplung zwischen dem Vinylproton und dem Proton am Lactam-Stickstoff ist bei 63 nicht zu beobachten; das Signal erscheint als Singulett.

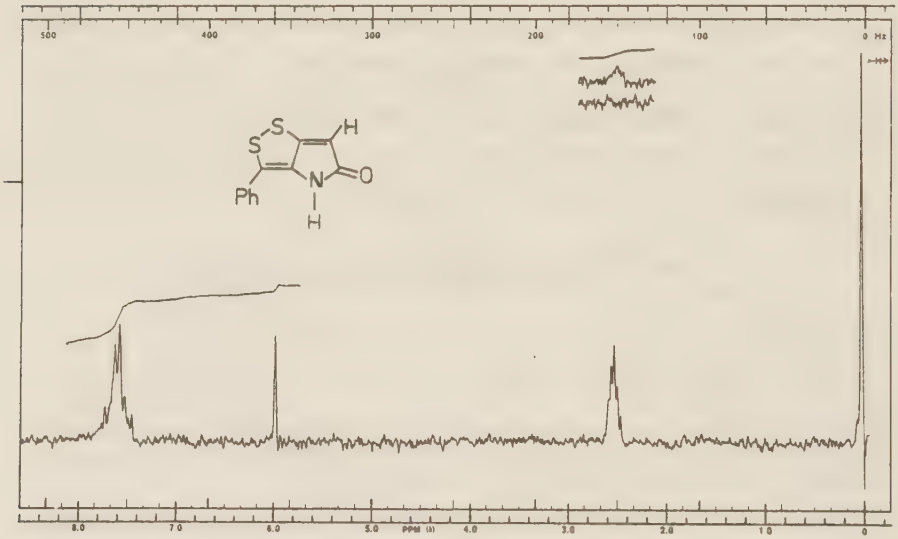
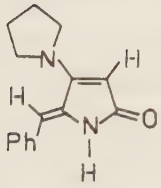


Abb. 14: NMR-Spektrum von 63 in d_6-DMSO

Im Gegensatz zu 63 und 64 liegt das Vinylprotonen-Signal im NMR-Spektrum von 65 bei δ = 4.90 ppm. Zum Vergleich zogen wir das "Amid" der in 3-Stellung unsubstituierten Tetramsäure 66 heran, das wir durch Umsetzung des 5-Benzyliden-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-t-butylesters mit Pyrrolidin und anschließende Decarboxylierung erhalten hatten.



66

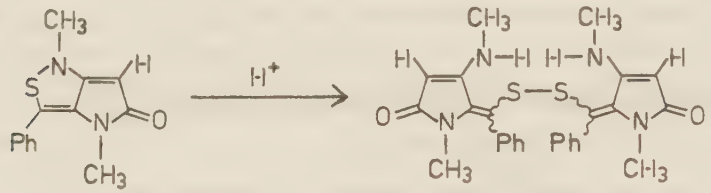
Wir finden hier das Vinylproton als Dublett bei δ = 4.80 ppm. Es besteht also kaum ein Unterschied in der Lage des Signals zwischen Tetramsäure"amid" und Pyrroloisothiazol.

Die starke Tieffeldverschiebung des Singuletts für die Protonen der Sulfenamid-Methylgruppe im Spektrum von 31 ist bei 65 nicht mehr zu beobachten. Hier tritt das Signal bei δ = 3.48 ppm auf. Man wird daraus schließen dürfen, daß 65 nicht mehr den stark dipolaren Charakter wie 31 besitzt.

Das Fehlen der elektronenziehenden Estergruppe hat auch Einfluß auf die Stabilität der Verbindung: 65 ist sehr labil gegenüber Säuren. Sowohl in Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur als auch beim Erwärmen in Eisessig ging es in eine Verbindung über, die sich als sehr schwer löslich in allen verwendeten organischen Lösungsmitteln erwies.

Die Analyse ergab für diese Substanz nahezu dieselbe Elementarzusammensetzung wie für 65. Dagegen weist das NMR-Spektrum, das nur in Trifluoressigsäure aufgenommen werden konnte, neben dem Signal für den Phenylrest bei δ = 7.71 ppm und dem Singulett für die Methylgruppe am Lactam-Stickstoff bei δ = 3.30 ppm ein Multiplett bei zentriert δ = 4.35 ppm auf, dessen Integral sich zu dem der Methylgruppe wie 5:3 verhält. Es ist daher anzunehmen, daß Öffnung des Sulfenamid-Ringes stattgefunden hat.

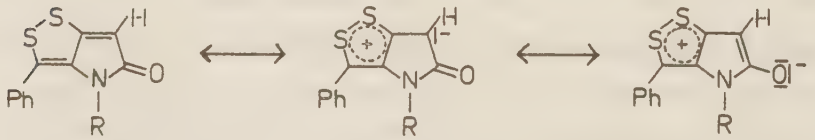
Da die entstandene Verbindung in Natronlauge nicht löslich ist, kann es sich wohl kaum um das Thiol handeln. Eher muß man Dimerisierung zum Disulfid 67 annehmen, wie sie von A. Lüttringhaus, R. Schneider und G. Creutzburg auch an anderen cyclischen Imiden einer Carbon- und einer Sulfensäure bei der sauren Hydrolyse gefunden worden ist[42].



65 67

Für diese Annahme spricht auch das Massenspektrum, das einen Peak bei m/e 488 (= $M^{\oplus}$-2) sowie ein Bruchstück bei m/e 244 (= ($M^{\oplus}$-2)/2) zeigt.

Unter den oben genannten Bedingungen kann 67 auch aus der Carbonsäure 53 erhalten werden. Die Decarboxylierung erfolgt hier also auch im Sauren sehr leicht.



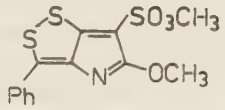
63 R=H
64 R=CH_3

a) b)

Anders als das Sulfenamid erwiesen sich die Disulfide auch nach der Decarboxylierung als stabil und konnten für weitere Reaktionen herangezogen werden. Die Elektronenverteilung in 63 und 64 entsprechend den Grenzformeln a) und b) ließ erwar-

ten, daß Umsetzungen mit elektrophilen Reagentien möglich sind.

Daß dies der Fall ist, zeigte sich bei dem Versuch, aus 63 mit Fluorsulfonsäuremethylester den Lactimether herzustellen. Neben der erwarteten Methylierung trat Substitution in 6-Stellung des Moleküls zum Sulfonsäuremethylester 69 ein. Der gleiche Reaktionsverlauf wurde bei der Methylierung von Phenolen beobachtet[43].



69

Im NMR-Spektrum von 69 treten zwei Singuletts bei δ = 4.23 ppm für die Lactimether- und bei δ = 3.90 ppm für die Sulfonsäureestermethylgruppe auf. Auch hier liegt das Signal für die Protonen des Phenylrestes in Form zweier Multipletts im Verhältnis 2:3 vor.

Die Umsetzung von 64 nach Vilsmeier[44] lieferte in guten Ausbeuten den Aldehyd 70. Die Verbindung zeigt im NMR-Spektrum ein Singulett bei δ = 9.93 ppm für das Aldehyd-Proton, im IR-Spektrum eine neu auftretende Bande bei 1680 cm^{-1} für die Carbonylschwingung des Aldehyds.

Mit Acylchloriden entstanden unter Friedel-Crafts-Bedingungen[45] aus 64 die Ketone 71 - 73. Wie bereits bei der Vilsmeier-Reaktion, fand auch hier die Umsetzung unter sehr milden Bedingungen wie bei Phenolen statt.

64 70 -74

Tab. 17

Verb.	R	λmax (nm)
70	H	228, 262 (S.), 417
71	CH_3	225, 263, 413
72	C_2H_5	225, 263, 413
73	Ph	237, 271, 423
74	CO_2CH_3	233, 264, 412

Wie die Carbonylbande des Esters in 30 und des Aldehyds in 70 so liegt auch die Bande für das Keton in den IR-Spektren von 71 - 73 bei relativ tiefer Wellenzahl. Die Werte schwanken zwischen 1665 und 1680 cm^{-1}.

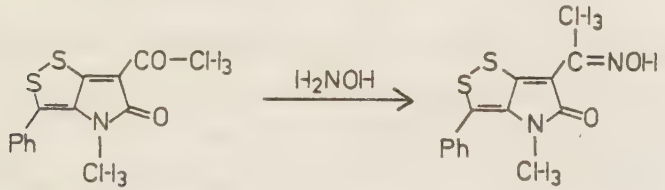
In den Massenspektren findet man wie beim Ester 44 Peaks bei m/e 274 und 247, die hier der Abspaltung des Alkylrestes und des CO-Fragments entsprechen. Der nächste prominente Peak liegt, ebenfalls wie beim Ester, bei m/e 121 (Ph-C-S).

Bereits ohne Katalysator reagierte 64 mit Oxalylchlorid. Nach der Aufarbeitung mit Methanol isolierten wir den Ester 74.

4. Herstellung von 3-Phenyl-Thiolutin

4. 1. Herstellung über Acetyl-dithiolo-pyrrolon 71

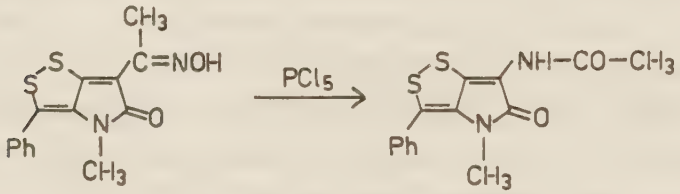
G. Büchi und G. Lukas hatten bei ihrer Synthese des Holomycin den Weg von der 3-Acetyl-tetramsäure über das Oxim zur 3-Acetylamino-Verbindung gewählt[9]. Entsprechend dieser Reaktion erwarteten wir, daß sich auch das 6-Acetyl-dithiolo-pyrrolon 71 zu 3-Phenyl-Thiolutin umsetzen lassen sollte.
Wir erhielten das Oxim 75 in guten Ausbeuten bei der Umsetzung des Ketons 71 mit Hydroxylammoniumchlorid unter Zusatz von Natriumacetat. Als Lösungsmittel erwies sich eine Mischung aus gleichen Teilen DMSO und Methanol als günstig.



71 75

Im NMR-Spektrum des Oxims erscheinen neben dem Singulett des Phenylrestes bei δ = 7.59 ppm je zwei Signale der Lactam-Methylgruppe um δ = 3.1 ppm und der Seitenketten-Methylgruppe um δ = 2.5 ppm. Die Signalverdoppelung für jede der beiden Methylgruppen deutet auf das Vorliegen des syn- und des anti-Isomeren hin.
Die Beckmann-Umlagerung[46] des Oxims 75 wurde zunächst mit konzentrierter Schwefelsäure versucht. Neben einem Hauptprodukt, das sich bei nachträglichem, dünnschichtchromatographi-

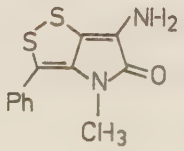
schem Vergleich als die erwartete Acetamido-Verbindung erwies, entstanden aber Nebenprodukte in größerer Menge. Glatt verlief die Reaktion hingegen bei Verwendung von Phosphorpentachlorid. Bereits nach wenigen Minuten war die Reaktion beendet und wir erhielten 3-Phenyl-Thiolutin weitgehend rein. Die Umlagerung war also ausschließlich unter Wanderung des Dithiolo-pyrrol-Restes erfolgt.



75 76

Das Thiolutin-Analoge 76 liegt in goldfarbenen Kristallen vor. Die Acetamidogruppe gibt im NMR-Spektrum ein Singulett entsprechend drei Protonen bei δ = 2.07 ppm.

Einen Beweis für die Struktur von 76 bildete die Abspaltung des Acetylrestes durch Erhitzen der Verbindung mit konzentrierter Salzsäure in Methanol. Diese Reaktion wurde auch von D. Celmer, F. Tanner und I. Solomons zur Charakterisierung des Thiolutin durchgeführt[7]. In unserem Fall entstand dabei das Amin 84, das wir auch auf anderem Wege herstellen konnten (Beschreibung und Spektrendiskussion s. S. 72, 73). In Anlehnung an die Bezeichnungsweise der zuletzt genannten Autoren kann 84 als 3-Phenyl-Pyrrothin angesprochen werden.

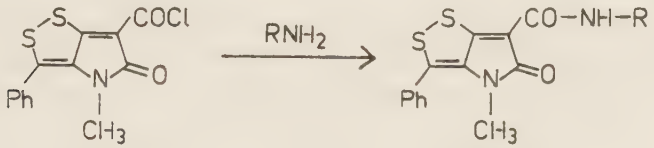


84

4. 2. Herstellung über Dithiolo-pyrrol-carbonylchlorid 77

Eine Abkürzung des Reaktionsweges ergäbe sich, falls es gelingen würde, durch Umlagerung geeigneter Derivate der Carbonsäure 51 zum 3-Phenyl-Thiolutin zu kommen.

Das in diesem Laboratorium schon früher hergestellte[12] Säurechlorid 77 konnte man ohne Schwierigkeiten mit Ammoniak bzw. Benzylamin in die Amide 78 und 79 überführen.



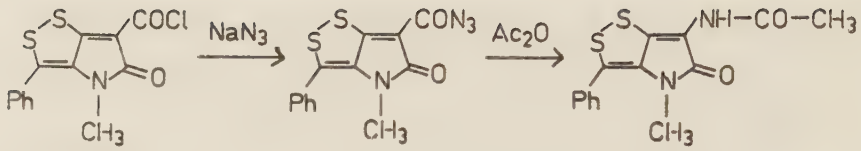
77 78, 79

Tab. 18

Verb.	R	λmax (nm)
78	H	250 (S.), 270 (S.), 400
79	CH_2Ph	252 (S.), 269 (S.), 405

Die Hofmann-Umlagerung[47] des Amids 78 mit Natriumhypobromit führte jedoch nicht zum Ziel. Aus verschiedenen Ansätzen wurde jeweils 78 unverändert zurückgewonnen.

Erfolgreicher verlief die Umsetzung des Azids 80, das in üblicher Reaktion aus dem Säurechlorid 77 mit wäßriger Natriumazid-Lösung in Aceton erhalten wurde und durch seine scharfe Bande bei 2130 cm^{-1} im IR-Spektrum charakterisiert ist.



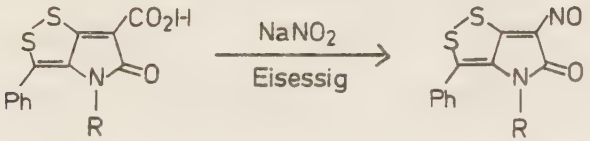
77 80 76

Curtius-Umlagerung[48] von 80 in Acetanhydrid lieferte sofort das Amid 76.

4. 3. Herstellung über Nitroso-dithiolo-pyrrolon 82

Waren für die Synthese des 3-Phenyl-Thiolutin zwei befriedigende Wege gefunden, so konnte die entsprechende N-Desmethyl-Verbindung, die 3-Phenyl-Holomycin genannt werden kann[49], nach diesen Methoden nicht dargestellt werden. Sowohl bei der Herstellung des benötigten Säurechlorids (vgl. 77; NH statt NCH_3), als auch der Acetylverbindung (vgl. 71; NH statt CH_3) kam es zu Nebenreaktionen.

Ein auch für die Synthese von 3-Phenyl-Holomycin geeigneter Weg eröffnete sich, als die Umsetzung der Carbonsäuren 50 und 51 mit Natriumnitrit zum Erfolg führte.



50
51

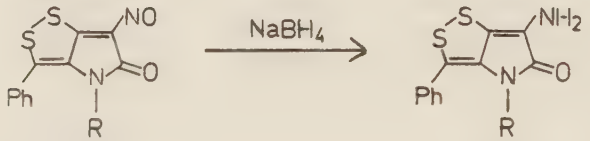
81 R=H
82 R=CH_3

Ch. Kreiner hatte bei der Reaktion von 50 mit Natriumnitrit eigenartigerweise 6-Acetoxy-dithiolo-pyrrolon erhalten[12]. Unter ähnlichen Bedingungen isolierten wir jedoch das erwartete 6-Nitroso-dithiolo-pyrrolon 81. Als Entstehungsweg darf wohl elektrophiler Angriff des $NO^{\oplus}$-Kations mit anschließender Decarboxylierung angenommen werden, wie von R. Henry bei der Nitrosierung der 3,5-Dibrom-4-hydroxy-benzoesäure beschrieben[50]. Eine analoge Reaktion am Dithiolo-pyrrol-Grundgerüst ist auch die von Ch. Kreiner durchgeführte bromierende Decarboxylierung[12].

Auf gleiche Weise ließ sich 51 zur Nitroso-Verbindung 82 umsetzen.

Elementarzusammensetzung und Molekülmasse konnten der Analyse und dem Massenspektrum entnommen werden. Im NMR-Spektrum von 81 tritt der Phenylrest als Multiplett bei δ = 7.97 - 7.50 ppm in Resonanz, das Signal des Lactam-Protons erscheint bei δ = 11.52 ppm und verschwindet nach Zusatz von D_2O. Im Spektrum von 82 findet man außer dem Signal des Phenylrests - hier wieder als Singulett bei δ = 7.93 ppm - nur die Methylgruppe bei δ = 3.10 ppm.

Die Stabilität des Dithiolrings erlaubt die Reduktion der Nitroso-Verbindungen 81 und 82 zu den Aminen 83 und 84.



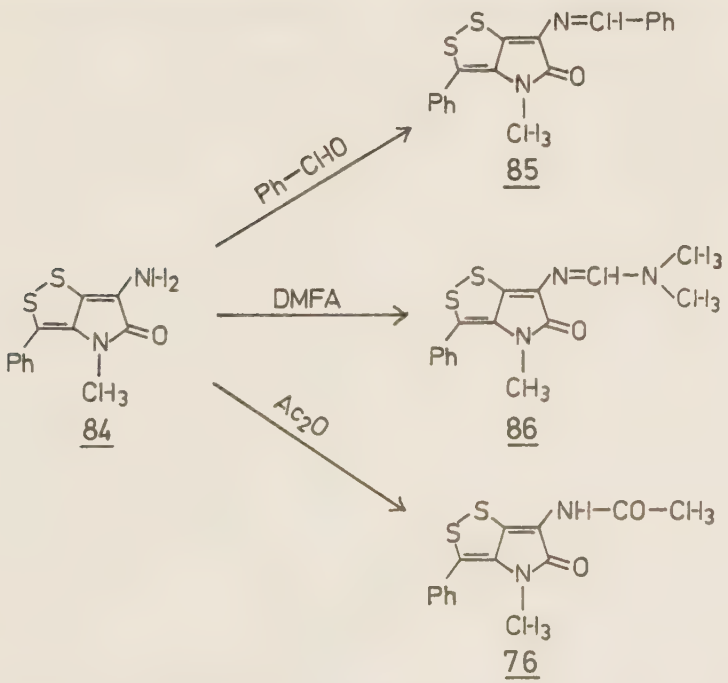
81, 82 83, 84

Tab. 19

Verb.	R	λ max (nm)
81	H	279, 338, 394, 485
82	CH_3	280, 336, 394, 476
83	H	275, 320, 416
84	CH_3	241 (S.), 309, 392

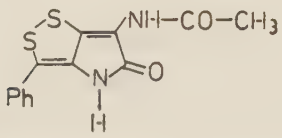
83 und 84 geben wie primäre aromatische Amine Fällungen mit Ehrlichs Reagenz, die hier tiefrot ausfallen. Im IR-Spektrum bedingt die Aminfunktion zwei Banden im Bereich zwischen 3400 und 3250 cm^{-1}.

Im NMR-Spektrum von 83 und 84 tritt wie bei 81 und 82 der Phenylrest als Multiplett im Fall der nichtmethylierten Verbindung 83, als Singulett bei 84 auf. Auch die UV-Spektren zeigen die zwischen methylierten und nichtmethylierten Analogen stets zu beobachtenden Unterschiede: die Maxima liegen bei den Methyl-Verbindungen deutlich hypsochrom verschoben.

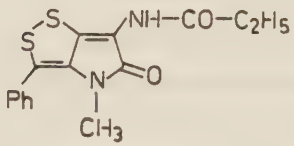


Als Derivate von 84 wurden das Imin 85 und das Amidin 86 hergestellt.

Mit Acetanhydrid läßt sich aus 84 3-Phenyl-Thiolutin 76 herstellen und entsprechend aus 83 das analoge 3-Phenyl-Holomycin 87.

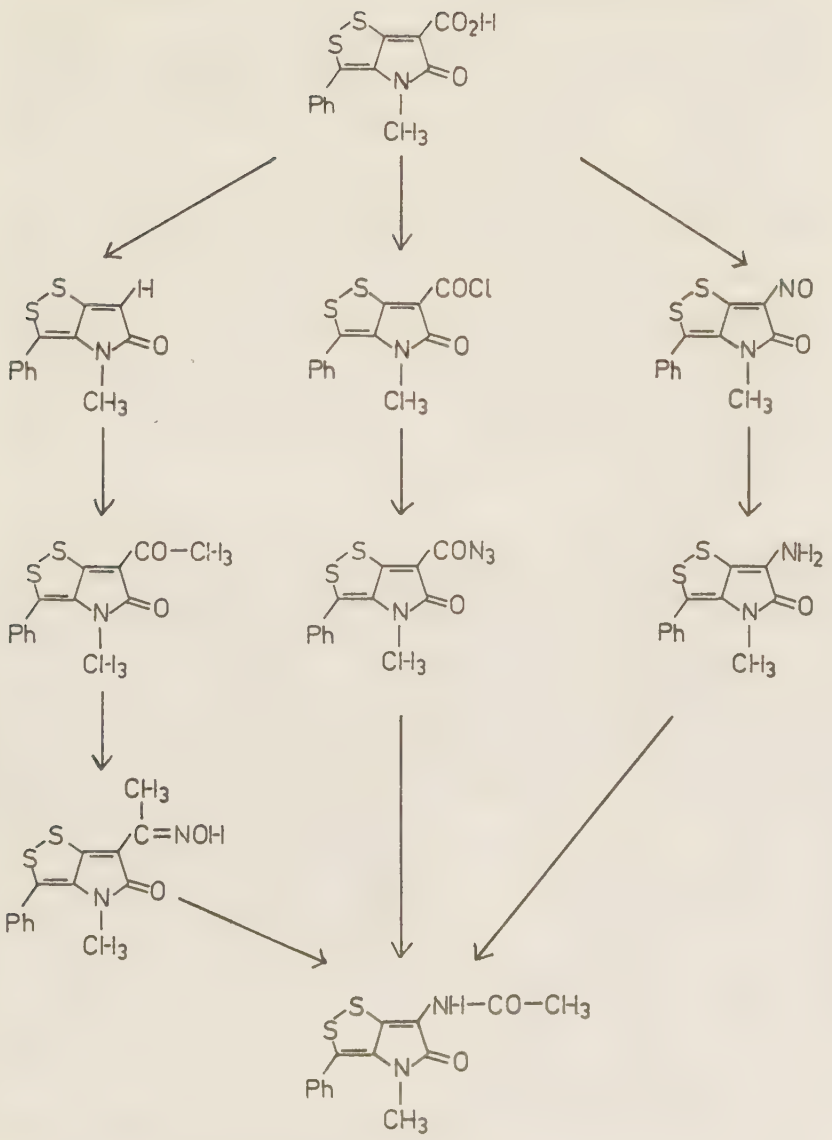


87



88

Die Amine 83 und 84 eignen sich darüberhinaus zur Umsetzung mit anderen Acylchloriden und Säureanhydriden. So konnten wir z. B. mit Propionylchlorid in Pyridin 88, das 3-Phenyl-Analoge des Aureothricin, erhalten. Damit eröffnet sich ein Zugang zu weiteren Antibiotika der Thiolutin-Reihe.



Herstellungswege für 3-Phenyl-Thiolutin

4. 4. Spektrendiskussion

Die strukturelle Ähnlichkeit von 76, 87 und 88 mit Thiolutin, Holomycin und Aureothricin ließ auch Parallelen in den Spektraldaten erwarten.

Sehr geringe Abweichungen zeigen sich beim Vergleich der IR-Spektren. 3-Phenyl-Thiolutin und -Aureothricin absorbieren im Carbonylbereich bei 1670, 1645 und 1600 cm^{-1}, während K. Hagio und N. Yoneda für die Naturstoffe Banden bei 1670, 1640 und 1605 cm^{-1} angeben[10]. Entsprechendes gilt für Holomycin[9] und sein Phenyl-Analogon 87 mit insgesamt etwas längerwelligen Werten.

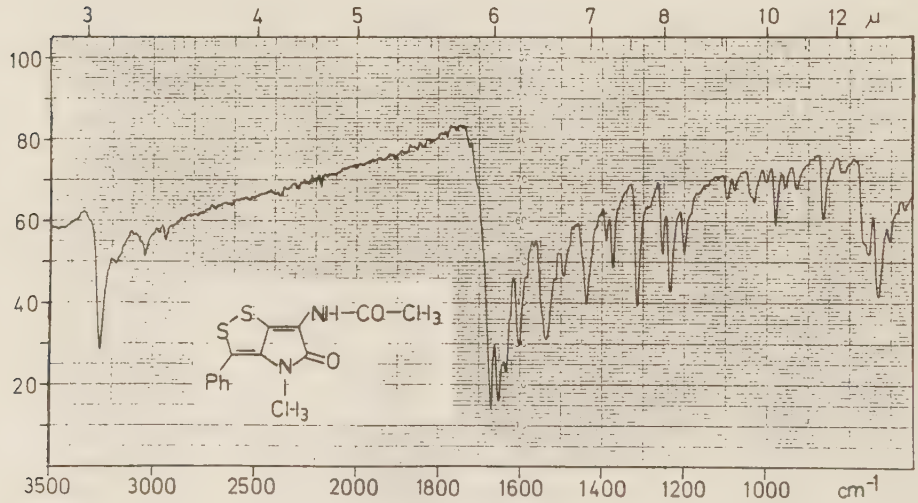


Abb. 15: IR-Spektrum von 76 in KBr

Übereinstimmungen zeigen ferner die Massenspektren. Wie für Holomycin angegeben[11], findet auch bei 76, 87 und 88 zunächst Abspaltung des Acylrestes statt. Einen Beweis für die Eliminierung ohne vorherige Fragmentierung liefert in allen Fällen ein metastabiler Peak, der bei 76 und 87 einer Abspaltung von 42, bei 88 von 56 Masseneinheiten entspricht. Weitere Peaks finden sich nur bei m/e 121 (Ph-C-S) und 77 (C_6H_5).
Abweichungen ergeben sich im NMR-Spektrum bei den Signalen der N-Methylgruppen. Bei 76 und 88 kommt es bei δ = 2.87 ppm zur Resonanz, während für Thiolutin und Aureothricin Werte über δ = 3.2 ppm genannt werden[10]. Die diamagnetische Verschiebung wird durch den Anisotropie-Effekt des Phenylrestes in 3-Stellung auf die Protonen der Methylgruppe bedingt.

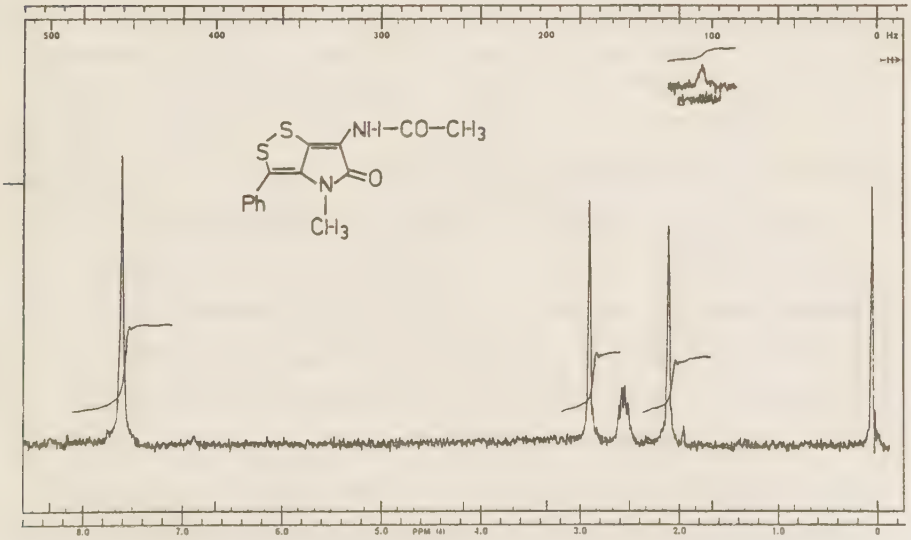
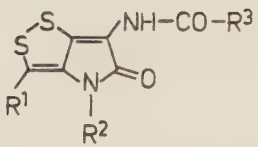


Abb. 16: NMR-Spektrum von 76 in d_6-DMSO



Tab. 20

Verb.	R^1	R^2	R^3	λmax (nm)	Lit.
Thiolutin	H	CH_3	CH_3	250, 312, 390	10)
76	Ph	CH_3	CH_3	248, 314, 394	
Aureothricin	H	CH_3	C_2H_5	246, 313, 390	10)
88	Ph	CH_3	C_2H_5	252, 314, 394	
Holomycin	H	H	CH_3	246, 302, 385	9)
87	Ph	H	CH_3	259, 322, 415	

Unterschiede zeigen sich, wie Tab. 20 zu entnehmen ist, schließlich auch in den UV-Spektren. Während die Maxima bei den N-Methyl-Verbindungen nur geringfügig über denen der Naturstoffe liegen[10], ergibt sich beim 3-Phenyl-Holomycin eine bathochrome Verschiebung um 30 nm gegenüber Holomycin[9]. Wir nehmen daher an, daß bei 76 und 88 der Phenylrest wegen des Raumbedarfs der N-Methylgruppe nicht in der Ebene des bicyclischen Systems liegen kann. Er nimmt deshalb kaum an der Mesomerie des Systems teil; die UV-Maxima sind daher fast identisch mit denen der in 3-Stellung unsubstituierten Natur-

stoffe. Die sterische Beschränkung entfällt bei 87. Der Phenylrest ordnet sich koplanar an und beteiligt sich am Farbsystem.

5. Versuche zur Herstellung von Thiolutin

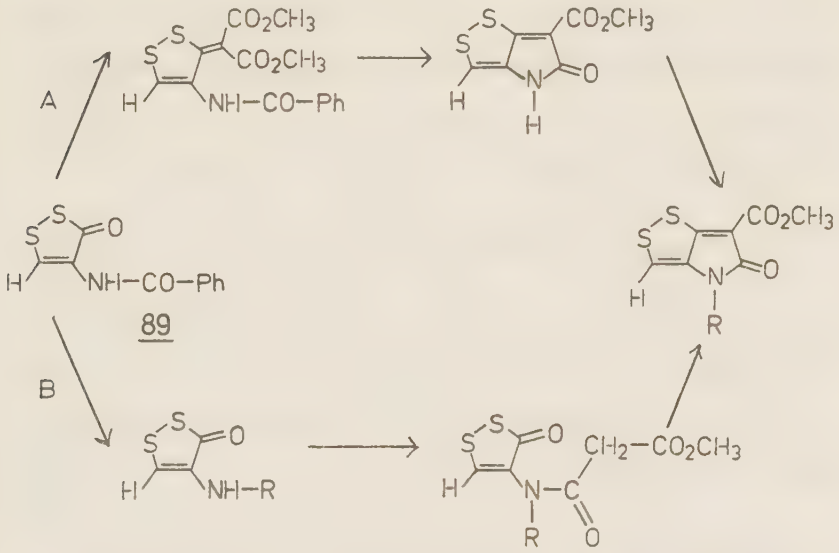
Auf Grund der Erfahrungen bei der Herstellung von 3-Phenyl-Thiolutin sollte es möglich sein, von anderen Ausgangssubstanzen her das Thiolutin selbst zu synthetisieren oder den Phenylrest durch löslichkeitsverbessernde Substituenten zu ersetzen. Dies könnte Voraussetzung für die praktische Verwertung der Substanz als Antibiotikum sein.

Dabei war jedoch nicht außer Acht zu lassen, daß grundsätzlich noch ein anderer Weg zu Dithiolo-pyrrolen führt, nämlich die Angliederung des Stickstoffrings an den Dithiolring.

Auf diese Weise versuchten R. Brown und I. Rae[51] - allerdings ohne Erfolg - Thiolutin herzustellen. Auch unsere Versuche in dieser Richtung verliefen ergebnislos. Die Einzelheiten werden im Folgenden kurz angegeben.

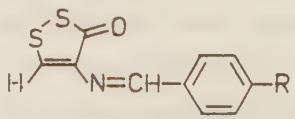
5. 1. Versuche zur Herstellung aus 1,2-Dithiol-3-on

Ausgehend von dem auch von R. Brown und I. Rae verwendeten 4-N-Benzoylamino-1,2-dithiol-3-on 89[51] könnten zum Aufbau des zweiten Ringes folgende Wege benützt werden:



Die bei Weg A nötige Kondensation mit Malonester gelang nicht. Auch der Einsatz von 1,2-Dithiol-3-thion bzw. 3-Methylthio-1,2-dithiolium-fluorosulfonat, die aus dem 1,2-Dithiol-3-on 89 zugänglich sind, brachten keinen Erfolg. Die Ursache dafür dürfte in einer Ringöffnung durch den bei der Kondensation benötigten basischen Katalysator zu suchen sein[52].
Um diese Schwierigkeit zu umgehen, ersetzten wir den Malonester durch Diazomalonester, der unter Kupfer-Katalyse mit 1,2-Dithiol-3-thion reagieren sollte[53]. Dieser erwies sich aber unter Bedingungen, unter denen der Dithiolring erhalten

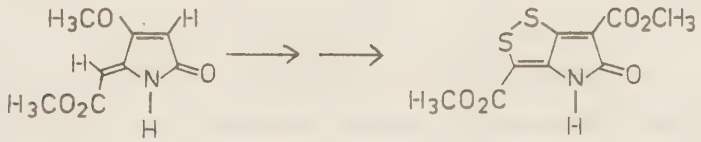
blieb, als nicht reaktiv genug für die Umsetzung.
Dasselbe beobachteten wir bei dem Versuch, 89 mit Carboethoxymethylen-triphenylphosphoran umzusetzen[54]. Auch hier trat die Kondensation nicht ein.
Als erste Reaktion auf dem Weg B sollte die Benzamidogruppe von 89 in eine Alkylaminogruppe überführt werden. Dies schien unumgänglich, nachdem bereits R. Brown und I. Rae beobachtet hatten, daß, wenn das heterocyclische primäre Amin eingesetzt wird, der spätere Ringschluß durch NH-Acidität verhindert wird[55].
Wir versuchten die Herstellung des Methylamino-dithiolons nach der Methode von H. Decker und P. Becker[56]. Ohne Schwierigkeiten erhielten wir im ersten Schritt mit Benzaldehyd oder Anisaldehyd die Azomethine. Bei der Aufarbeitung der Ansätze nach Umsetzung der Schiffschen Basen mit Dimethylsulfat bzw. Methyljodid konnte jedoch stets nur Spaltung in Aldehyd und nicht alkyliertes Amin nachgewiesen werden. Diese Beobachtung wurde auch schon in anderen Fällen der Becker-Decker-Methylierung gemacht[57].



90 R=H
91 R=OCH_3

5. 2. Versuche zur Herstellung von 5-Carbomethoxymethylen-tetramsäure 93

Schließlich sollte 5-Carbomethoxymethylen-4-methoxy-3-pyrrolin-2-on 92 zur Herstellung des Thiolutin-Derivats 94 verwendet werden. Es war damit zu rechnen, daß die zusätzliche Estergruppe nachträglich abspaltbar bzw. substituierbar sein würde[11].



92 94

92 stellten wir aus Bisdioxinon nach bekannten Vorschriften her[58, 13]. Der folgende Schritt, die Etherspaltung zu 93, gelang ohne Komplikationen mit Trifluoressigsäure. Nach längerem Stehen der Lösung bei Raumtemperatur isolierten wir eine Substanz, die mit $FeCl_3$-Lösung eine rotbraune Färbung hervorruft. Das Massenspektrum zeigt gegenüber 92 eine Verringerung der Masse um 14 Einheiten an.

Bei der Aufnahme des NMR-Spektrums in d_6-DMSO zeigt sich ein Singulett bei δ = 5.38 ppm für das Proton der Seitenkette. Ein weiteres Signal für ein Proton erscheint als Dublett bei δ = 5.10 ppm und ist dem Vinylproton in 3-Stellung zuzuordnen. Die Aufspaltung des Signals ist durch long-range-Kopplung mit dem Amidproton bedingt. Die Estermethylgruppe tritt als Singulett bei δ = 3.72 ppm auf.

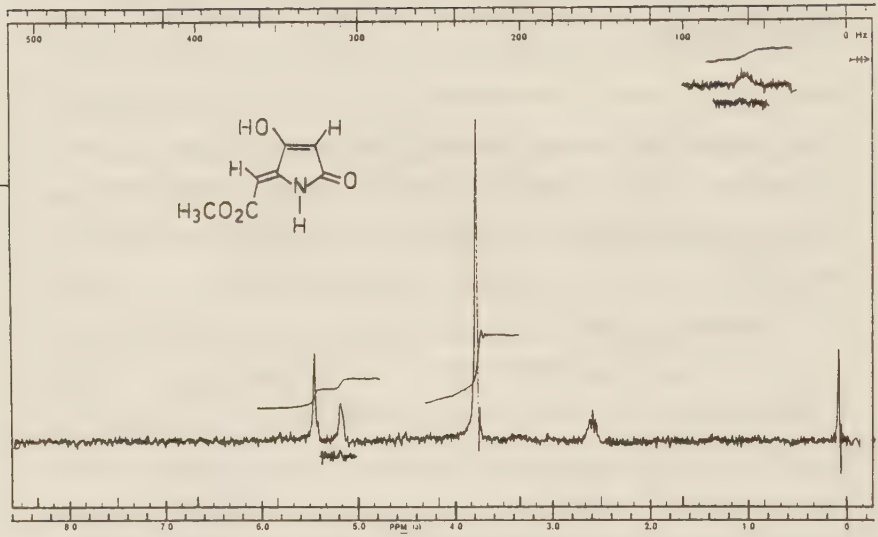


Abb. 17: NMR-Spektrum von 93 in d_6-DMSO

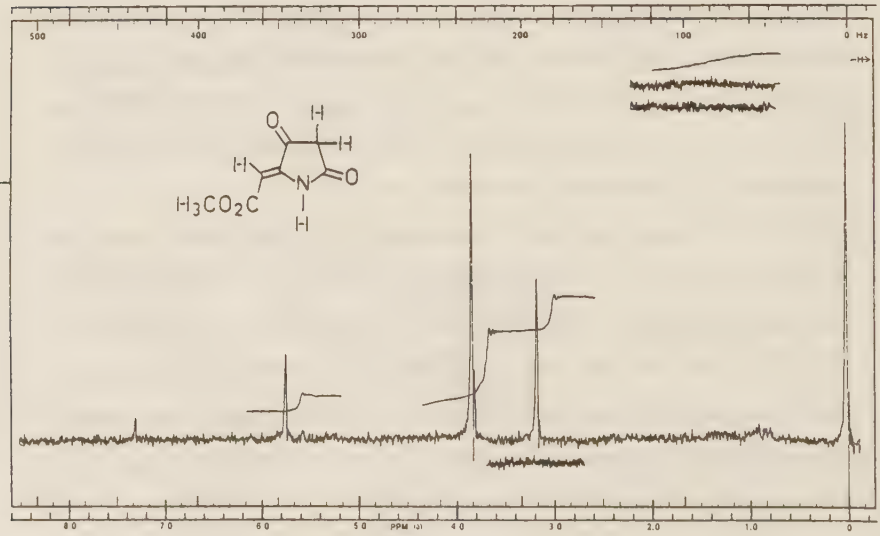


Abb. 18: NMR-Spektrum von 93 in $CDCl_3$

93

Dagegen erhielten wir bei der Aufnahme des Spektrums in $CDCl_3$ neben dem Singulett der Estermethylgruppe bei δ = 3.83 ppm und dem für das Proton der Seitenkette bei δ = 5.73 ppm ein Singulett bei δ = 3.15 ppm, dessen Integral zwei Protonen entspricht; bei Zugabe von D_2O verschwindet das Signal. Offensichtlich liegt die Verbindung 93 in d_6-DMSO völlig enolisiert, in $CDCl_3$ dagegen in der Ketoform vor.

Die weiteren Reaktionsschritte auf dem Wege zu neuen Thiolutin-ähnlichen Verbindungen (O-Acylierung und Fries-Umlagerung, Herstellung des Tetramsäure"methylesters" und dessen Schwefelung) werden von anderer Seite bearbeitet.

6. Zusammenfassung

Es wurden 1,2-Dithiolo[4,3-b]pyrrole und Pyrrolo[3,2-c]isothiazole hergestellt, die als Analoge von Naturstoffen mit antibiotischer Wirkung (Thiolutin, Aureothricin, Holomycin) von Interesse sind.

1) In Vorversuchen wurde die Reaktivität verschiedener Derivate der 5-Brombenzyliden-tetramsäure 2 (vinyloger Ester 3, vinyloger Thiolester 23, Lactimether 4) untersucht. Dabei wurde mit Aminen stets ein Austausch in 4-Stellung beobachtet, während mit Natriumsulfid auch Substitution am Seitenkettenbrom - zum Dimerkaptid 24 und den 5-Sulfidobenzyliden-tetramsäure"amiden" 25 und 26 - erfolgte.

2) Aus 24 bzw. 25 und 26 wurden durch oxidativen Ringschluß das 1,2-Dithiolopyrrol 30 bzw. die Pyrroloisothiazole 31 und 32 hergestellt, die durch ihre Dipoleigenschaft aromatischen Charakter besitzen. Der Schwefelring wird daher von Basen, bei 30 auch von Reduktionsmitteln, nicht angegriffen. Das Dithiolopyrrol behält seine Stabilität auch nach Decarboxylierung zu 63 und 64: die freie 6-Stellung kann leicht elektrophil substituiert werden. Beim Pyrroloisothiazol geht die Stabilität des Isothiazolin-Ringes durch Decarboxylierung verloren.

3) Die Oxidation von 30 und 31 führte je nach Wahl der Bedingungen zu den S-Monoxiden 33 bzw. 35 oder den S-Dioxiden 34 bzw. 36. Die Oxidationsprodukte besitzen keinen Dipolcharakter mehr, was sich im Fehlen der Basizität und ver-

ringerter Stabilität äußert: 33, 34 und 35 reagieren mit Basen sowie mit Natriumborhydrid am Schwefelring. Dagegen wird 36 bevorzugt am Pyrrolinon-Ring angegriffen, nämlich mit Basen unter Ringöffnung zum Sultam 54, mit Borhydrid unter Hydrierung zum Pyrrolidin-Derivat 37.

4) Ausgehend von der 1,2-Dithiolopyrrol-6-carbonsäure 51 ließ sich auf drei verschiedenen Wegen 3-Phenyl-Thiolutin herstellen:
   a) durch Decarboxylierung, Acetylierung, Umsetzung zum Oxim 75 und Beckmann-Umlagerung,
   b) durch Curtius-Umlagerung des Azids 80, das aus dem Säurechlorid 77 zugänglich ist,
   c) durch nitrosierende Decarboxylierung, Reduktion der Nitrosoverbindung zum Amin und Acetylierung.

   Der letztgenannte Weg ist breit anwendbar zur Synthese weiterer Thiolutin-Analoger (3-Phenyl-Aureothricin, 3-Phenyl-Holomycin).

5) Ausgehend von der Tetramsäure 93, die auf einfache Weise hergestellt wurde, dürfte sich der neue Syntheseweg weiter variieren lassen.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Angaben

Meßgeräte

Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi)
UV-Spektrophotometer Modell 25 (Fa. Beckman Instruments GmbH)
IR-Spektrophotometer Acculab 6 (Fa. Beckman Instruments GmbH)
^{1}H-Kernresonanzspektrometer A-60 und T-60 (Fa. Varian)
Massenspektrometer CH 7 (Fa. Varian)
Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Labor I. Beetz, Kronach, durchgeführt.

Spektraldaten

Sofern bei den Spektren nicht anders vermerkt, gelten folgende Bedingungen:

UV-Spektren: Methanolische Lösungen; bei mehreren Maxima ist das mit der stärksten Absorption unterstrichen.

IR-Spektren: Alle Spektren wurden in KBr aufgenommen.

^{1}H-NMR-Spektren: Sämtliche Spektren wurden bei 60 MHz aufgenommen. Die angegebenen Zahlenwerte beziehen sich auf die δ-Skala und Tetramethylsilan (δ = 0.00) als inneren Standard.

Massenspektren: Die Spektren wurden mit 70 eV und 100 mA aufgenommen. Es werden nur die prominenten Zerfallsprodukte angegeben; die Zahlen in Klammern stellen die relativen Intensitäten der einzelnen Bruchstücke dar.

Chromatographische Trennungen

Für die Dünnschichtchromatographie wurden DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F-254 (Fa. Merck) mit folgenden Laufmitteln verwendet:

LM 1: Cyclohexan/ Essigsäureethylester/ Methanol (2 : 2 : 1)

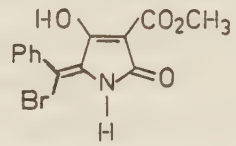
LM 2: Cyclohexan/ Essigsäureethylester (1 : 1)

Bei der Säulenchromatographie diente Silikagel (Fa. Woelm) als Füllmaterial. Die Eluation erfolgte mit dem jeweils angegebenen Lösungsmittel.

Nomenklatur

Die Bezeichnung der Verbindungen erfolgte nach der IUPAC-Nomenklatur. Dabei wurde der Einheitlichkeit wegen 3-Phenyl-Thiolutin (76) in Analogie zu den übrigen Verbindungen mit anderen Substituenten in 6-Stellung als 6-Acetylamino-4-methyl-3-phenyl-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-5(4H)-on bezeichnet. Eine Alternative stellt die u. a. von Chemical Abstracts verwendete Benennung als N-(4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-3-phenyl-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-6-yl)-acetamid dar. Entsprechendes gilt für 3-Phenyl-Aureothricin (88) und 3-Phenyl-Holomycin (87).

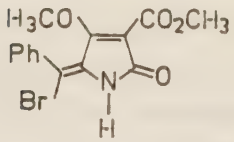
1. 5-(α-Brombenzyliden)-4-hydroxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (2)

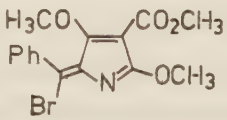


4.90 g (20 mmol) 1[14] werden in 50 ml Eisessig suspendiert und 3.52 g (22 mmol) Brom zugegeben. Nachdem 1 fast völlig in Lösung gegangen ist, wird i. Vak. zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in wenig Methanol aufgenommen, wobei 2 sofort auskristallisiert.
Gelblichweiße Kristalle, Schmp. 217°C (aus Methanol), Ausb. 5.70 g (88 %), braune $FeCl_3$-Reaktion.

Elementaranalyse und Spektraldaten: 12)

2. 5-(α-Brombenzyliden)-4-methoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (3) und
2-(α-Brombenzyliden)-3,5-dimethoxy-2H-pyrrol-4-carbonsäure-methylester (4)





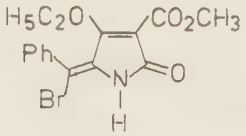
3.24 g (10 mmol) 2 werden mit einem Überschuß an etherischer Diazomethan-Lösung versetzt.
3: Nach Beendigung der Reaktion wird der Niederschlag abgesaugt.
Elfenbeinfarbene Kristalle, Schmp. 188°C (aus Essigester), Ausb. 2.90 g (86 %).

Elementaranalyse und Spektraldaten: 12)

4: Nach Absaugen des Niederschlages 3 wird das Filtrat i. Vak. eingeengt und der Rückstand mit wenig Methanol versetzt. Beim Kühlen kristallisiert 4 aus.
Gelbe Kristalle, Schmp. 122°C (aus Methanol), Ausb. 0.18 g (5 %).

Elementaranalyse und Spektraldaten: 12)

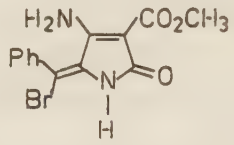
3. 5-(α-Brombenzyliden)-4-ethoxy-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (5)



Die Herstellung erfolgt analog 3 mit 3.24 g (10 mmol) 2 und einem Überschuß an etherischer Diazoethan-Lösung.
Elfenbeinfarbene Kristalle, Schmp. 151°C (aus Diisopropylether/Ethanol), Ausb. 2.85 g (81 %).

$C_{15}H_{14}BrNO_4$	(352.19)
Ber.:	C 51.16 H 4.01 N 3.98
Gef.:	C 51.22 H 4.09 N 4.02
UV:	308 nm
IR:	3140 (NH); 3050, 2960 (CH); 1700, 1685 (C=O); 1580 (C=C) cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	7.40 (s, 1H, D_2O); 7.35 (s, 5H); 3.95 (q, J = 7 Hz, 2H); 3.85 (s, 3H); 0.75 (t, J = 7 Hz, 3H)
MS:	m/e= 353/351 (81, M^+); 293/291 (81); 197/195 (80); 144 (83); 89 (100); 59 (87)

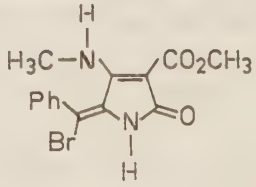
4. 4-Amino-5-(α-brombenzyliden)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (6)



1.01 g (3 mmol) 3 werden in der Siedehitze in einer gerade ausreichenden Menge Methanol gelöst und mit einem Überschuß an 25 %-iger Ammoniak-Lösung versetzt. Beim Abkühlen kristallisiert 6 aus.
Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 216°C (aus Methanol), Ausb. 0.65 g (67 %), rote $FeCl_3$-Reaktion.

$C_{13}H_{11}BrN_2O_3$ (323.15)
Ber.: C 48.32 H 3.43 N 8.67
Gef.: C 48.35 H 3.43 N 8.63
UV: 226, 309 nm
IR: 3440, 3410, 3300 (NH); 3060, 2950 (CH); 1710 (C=O); 1625 (C=C) cm^{-1}
NMR (d_6-DMSO): 9.42 (s, 1H, D_2O); 7.52 (s, 5H); 3.77 (s, 2H, D_2O); 3.64 (s, 3H)
MS: m/e= 324/322 (31, M^+); 291 (100); 289 (85); 211 (15); 89 (38); 77 (27)

5. 5-(α-Brombenzyliden)-4-methylamino-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (7)

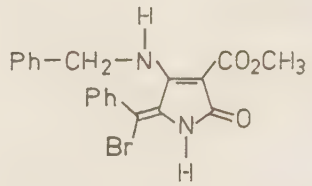


Die Herstellung erfolgt analog 6 mit 1.01 g (3 mmol) 3 und

einem Überschuß an 40 %-iger Methylamin-Lösung.
Gelbe Kristalle, Schmp. 170°C (aus Methanol), Ausb. 0.67 g (66 %), rote $FeCl_3$-Reaktion.

$C_{14}H_{13}BrN_2O_3$	(337.18)
Ber.:	C 49.87 H 3.89 N 8.31
Gef.:	C 49.93 H 3.99 N 8.37
UV:	227, 325 nm
IR:	3360, 3240 (NH); 3020, 2955 (CH); 1740, 1715, 1670 (C=O); 1595 (C=C) cm^{-1}
NMR (d_6-DMSO):	9.25 (s, 1H, D_2O); 7.48 (s, 5H); 6.90 (d, 1H, D_2O); 3.69 (s, 3H); 2.24 (d, J= 4 Hz, 3H)
($CDCl_3$):	7.43 (s, 5H); 3.85 (s, 3H); 2.28 (d, J= 5 Hz, 3H)
MS:	m/e= 338/336 (16, M^+); 305 (61); 225 (100); 89 (19); 82 (18)

6. 4-Benzylamino-5-(α-brombenzyliden)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (8)



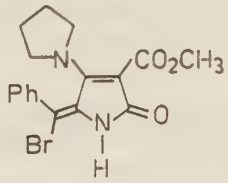
Die Herstellung erfolgt analog 6 mit 1.01 g (3 mmol) 3 und einem Überschuß an Benzylamin.
Hellgelbe Kristalle, Schmp. 166°C (aus Methanol), Ausb. 0.60 g (48 %), rote $FeCl_3$-Reaktion.

$C_{20}H_{17}BrN_2O_3$	(413.28)
Ber.:	C 58.13 H 4.15 N 6.78
Gef.:	C 58.20 H 4.19 N 6.80
UV:	223, 310 nm
IR:	3430, 3370 (NH); 3040, 2955 (CH); 1720, 1695, 1665 (C=O); 1590 (C=C) cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 7.35 (s, 5H); 7.35 - 7.18 (m, 3H); 7.30 (s, 1H D_2O); 6.93 - 6.77 (m, 2H); 6.50 (s, 1H, D_2O); 3.87 (d, J= 5 Hz, 2H); 3.82 (s, 3H)

MS: m/e= 414/412 (1, M^+); 334 (9); 303 (100); 91 (50)

7. 5-(α-Brombenzyliden)-2-oxo-4-pyrrolidino-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (9)



Die Herstellung erfolgt analog 6 mit 1.01 g (3mmol) 3 und einem Überschuß an Pyrrolidin.
Gelbe Kristalle, Schmp. 161°C (aus Methanol), Ausb. 0.71 g (63 %), rote $FeCl_3$-Reaktion.

$C_{17}H_{17}BrN_2O_3$ (377.25)

Ber.: C 54.13 H 4.54 N 7.43

Gef.: C 54.22 H 4.58 N 7.48

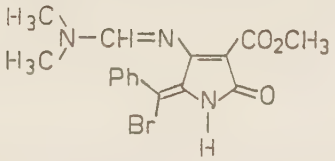
UV: 234, 330 nm

IR: 3380 (NH); 2980, 2950 (CH); 1705, 1690 (C=O); 1560 (C=C) cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 7.43 (s, 5H); 6.90 (s, 1H, D_2O); 3.90 (s, 3H); 2.94 (m, 4H); 1.68 (m, 4H)

MS: m/e= 378/376 (2, M^+); 297 (9); 265 (100); 89 (55)

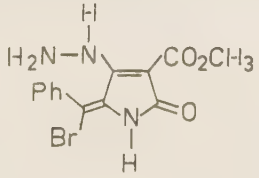
8. 5-(α-Brombenzyliden)-4-dimethylaminomethylenamino-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (10)



323 mg (1mmol) 6 werden mit einem Überschuß an DMFA zum Sieden erhitzt. Nach dem Erreichen der Rückflußtemperatur läßt man abkühlen, wobei 10 ausfällt. Der Niederschlag wird mit wenig Methanol gewaschen.
Gelbe Kristalle, Schmp. 215°C (aus Methanol), Ausb. 320 mg (85 %).

$C_{16}H_{16}BrN_3O_3$	(378.23)
Ber.:	C 50.81 H 4.26 N 11.11
Gef.:	C 50.79 H 4.27 N 11.14
UV:	226, 328, 385 (S.) nm
IR:	3190 (NH); 3050, 2955 (CH); 1690 (C=O); 1620 (C=C) cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	7.63 (s, 1H); 7.30 (s, 5H); 3.76 (s, 3H); 2.93 (s, 3H); 2.28 (s, 3H)
MS:	m/e= 379/377 (39, M^+); 364/362 (15); 298 (27); 266 (100); 133 (22); 99 (27); 72 (39)

9. 5-(α-Brombenzyliden)-4-hydrazino-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (11)



676 mg (2 mmol) 3 werden in 4 ml trockenem Methanol suspen-

diert. Unter Rühren gibt man 5-6 Tropfen Hydrazin zu. Es entsteht sofort eine dunkelrote Lösung, aus der 11 als rotes Pulver auskristallisiert. Man reinigt den abgetrennten Niederschlag durch Eluieren mit Essigester über eine Kieselgel-Säule.
Hellgelbe Kristalle, Schmp. 190°C (aus Essigester), Ausb. 352 mg (52 %).

$C_{13}H_{12}BrN_3O_3$	(338.17)		
Ber.:	C 46.17	H 3.58	N 12.43
Gef.:	C 46.49	H 3.70	N 12.51

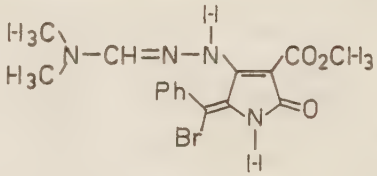
UV: 231, 312 nm

IR: 3390, 3340, 3300 (NH); 3030, 2940 (CH); 1730, 1655 (C=O); 1565 (C=C) cm^{-1}

NMR (d_6-DMSO): 10.46 (s, 1H, D_2O); 7.50 - 7.30 (m, 5H); 6.40 (m, 3H, D_2O); 3.70 (s, 3H)

MS: m/e= 339/337 (36, M^+); 258 (23); 226 (22); 96 (89); 94 (94); 86 (100); 84 (98)

10. 5-(α-Brombenzyliden)-4-dimethylaminomethylenhydrazino-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (12)



169 mg (0.5 mmol) 11 werden in 5 ml trockenem Benzol mit 66 mg (0.55 mmol) DMFA versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Dabei fällt 12 aus.
Gelbe Kristalle, Schmp. 138°C (aus Methanol), Ausb. 170 mg (86 %).

$C_{16}H_{17}BrN_4O_3$	(393.25)		
Ber.:	C 48.87	H 4.36	N 14.25
Gef.:	C 48.12	H 4.39	N 14.16

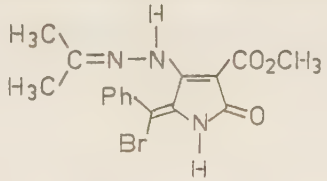
UV: 237, 286, 376 nm

IR: 3130 (NH); 3010, 2940 (CH); 1705, 1670 (C=O); 1600 (C=C) cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 7.85 (s, 1H); 7.45 (s, 1H, D_2O); 7.38 (s, 1H D_2O); 7.33 (m, 5H); 3.73 (s, 3H); 2.87 (s, 6H)

MS: m/e= 394/392 (1, M^+); 313 (48); 96 (100); 94 (100); 81 (49); 79 (47)

11. 5-(α-Brombenzyliden)-4-isopropylidenhydrazino-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (13)



169 mg (0.5 mmol) 11 werden 2 h bei Raumtemperatur mit Aceton gerührt. Dabei fällt 13 aus.
Gelbgrüne Kristalle, Schmp. 151°C (aus Methanol), Ausb. 102 mg (54 %).

$C_{16}H_{16}BrN_3O_3$ (378.23)

Ber.: C 50.81 H 4.26 N 11.11

Gef.: C 50.76 H 4.34 N 11.17

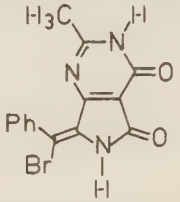
UV: 230, 340 nm

IR: 3180 (NH); 3050, 2940, 2900 (CH); 1700, 1650 (C=O); 1600 (C=C) cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 10.60 (s, 1H, D_2O); 7.28 (s, 5H); 3.87 (s, 3H); 1.65 (s, 3H); 1.33 (s, 3H)

MS: m/e= 379/377 (3, M^+); 298 (100); 266 (82); 238 (33); 104 (27); 96 (70); 94 (71)

12. 7-(α-Brombenzyliden)-2-methyl-7H-pyrrolo[3,4-d]-pyrimidin-4,5(3H,6H)-dion (14)



Man löst in 5 ml trockenem Methanol 25 mg (1.1 mmol) Natrium und gibt anschließend 104 mg (1.1 mmol) Acetamidiniumchlorid hinzu. Man kocht 1 h am Rückfluß, saugt vom abgeschiedenen Natriumchlorid ab und trägt in das noch heiße Filtrat 338 mg (1 mmol) 3 ein. 3 geht in Lösung; kurz darauf fällt 14 aus. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 285°C (aus Methanol), Ausb. 163 mg (49 %).

$C_{14}H_{10}BrN_3O_2$	(332.17)		
Ber.:	C 50.62	H 3.03	N 12.65
Gef.:	C 48.81	H 3.18	N 11.51

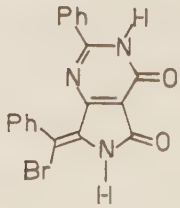
UV: 231, 330 nm

IR: 3410, 3100 (NH); 3050 (CH); 1690 (C=O); 1585 (C=C) cm^{-1}

NMR (CF_3COOH): 9.85 (s, 1H); 7.68 (s, 5H); 2.67 (s, 3H)

MS: m/e= 333/331 (6, M^+); 60 (20); 45 (100)

13. 7-(α-Brombenzyliden)-2-phenyl-7H-pyrrolo[3,4-d]-pyrimidin-4,5(3H,6H)-dion (15)

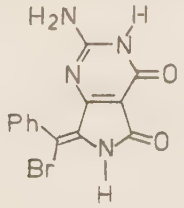


Die Herstellung erfolgt analog 14 aus 202 mg (1.1 mmol) Benzamidiniumchlorid und 338 mg (1 mmol) 3.
Hellgelbe Kristalle, Schmp. 275°C (aus Methanol), Ausb. 217 mg (55 %).

$C_{19}H_{12}BrN_3O_2$	(394.24)		
Ber.:	C 57.89	H 3.07	N 10.66
Gef.:	C 55.41	H 3.22	N 9.23

UV: 234, 266 (S.), 322 nm
IR: 3400, 3100 (NH); 3050 (CH); 1680 (C=O); 1590 (C=C) cm^{-1}
NMR (CF_3COOH): 7.70 (m, 10H)
MS: m/e= 395/393 (6, M^+); 315 (54); 122 (51); 105 (99); 77 (100)

14. 2-Amino-7-(α-brombenzyliden)-7H-pyrrolo[3,4-d]-pyrimidin-4,5(3H,6H)-dion (16)

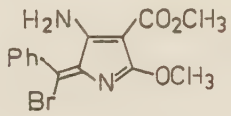


Die Herstellung erfolgt analog 14 aus 105 mg (1.1 mmol) Guanidiniumchlorid und 338 mg (1 mmol) 3.
Gelbe Kristalle, Schmp. 299°C (aus Methanol), Ausb. 83 mg (25 %).

$C_{13}H_9BrN_4O_2$	(333.15)		
Ber.:	C 46.87	H 2.72	N 16.82
Gef.:	C 45.36	H 2.81	N 15.69

UV: 232, 328 nm
IR: 3340, 3210 (NH); 3050 (CH); 1680 (C=O); 1585 (C=C) cm^{-1}
NMR (CF_3COOH): 7.73 (s, 5H)
MS: m/e= 334/332 (5, M^+); 256 (9); 119 (14); 105 (86); 46 (100)

15. 3-Amino-2-(∝-brombenzyliden)-5-methoxy-2H-pyrrol-4-carbonsäure-methylester (17)

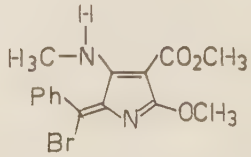


352 mg (1 mmol) 4 werden in der Siedehitze in einer gerade ausreichenden Menge Methanol gelöst und mit einem Überschuß an 25 %-iger Ammoniak-Lösung versetzt. Beim Abkühlen kristallisiert 17 aus.
Gelbe Kristalle, Schmp. 176°C (aus Methanol), Ausb. 202 mg (60 %).

$C_{14}H_{13}BrN_2O_3$	(337.18)			
Ber.:	C 49.87	H 3.89	N 8.31	Br 23.70
Gef.:	C 49.95	H 3.92	N 8.37	Br 23.60

UV: 244, 300 nm
IR: 3470, 3320 (NH); 2950 (CH); 1665, 1640 (C=O); 1615 (C=C) cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$): 7.50 (s, 5H); 4.14 (S, 3H); 3.77 (s, 3H)
MS: m/e= 338/336 (62, M^+); 305/303 (100); 291/289 (24); 257 (3); 225 (25); 210 (16); 89 (19)

16. 2-(∝-Brombenzyliden)-3-methylamino-5-methoxy-2H-pyrrol-4-carbonsäure-methylester (18)



Die Herstellung erfolgt analog 17 aus 352 mg (1 mmol) 4 und

einem Überschuß an 40 %-iger Methylamin-Lösung.
Orangefarbene Kristalle, Schmp. 157°C (aus Methanol), Ausb. 280 mg (80 %).

$C_{15}H_{15}BrN_2O_3$	(351.21)			
Ber.:	C 51.30	H 4.31	N 7.98	Br 22.75
Gef.:	C 51.36	H 4.31	N 8.00	Br 22.74

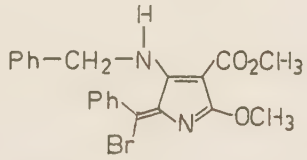
UV: 250, 316 nm

IR: 3290 (NH); 3050, 2945 (CH); 1650, 1630 (C=O); 1600, 1585 (C=C) cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 7.41 (s, 5H); 4.10 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 2.25 (d, J= 6 Hz, 3H)

MS: m/e= 352/350 (78, M^+); 318/316 (100); 305/303 (30); 271 (19); 239 (63); 224 (22); 82 (22)

17. 3-Benzylamino-2-(α-brombenzyliden)-5-methoxy-2H-pyrrol-4-carbonsäure-methylester (19)



Die Herstellung erfolgt analog 17 aus 352 mg (1 mmol) 4 und einem Überschuß an Benzylamin.
Orangegelbe Kristalle, Schmp. 132°C (aus Methanol), Ausb. 333 mg (78 %).

$C_{21}H_{19}BrN_2O_3$	(427.31)			
Ber.:	C 59.03	H 4.48	N 6.56	Br 18.70
Gef.:	C 59.04	H 4.40	N 6.67	Br 18.79

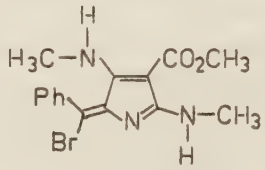
UV: 250, 306 nm

IR: 3250 (NH); 3060, 2945 (CH); 1655, 1620 (C=O); 1600, 1580 (C=C) cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 7.40 - 7.13 (m, 7H); 6.95 - 6.75 (m, 3H); 4.13 (s, 3H); 3.81 (d, J= 6 Hz, 2H); 3.75 (s, 3H)

MS: m/e= 428/426 (12, M^+); 396/394 (6); 347 (74); 317 (100); 300 (19); 224 (15); 82 (78)

18. 2-(α-Brombenzyliden)-3,5-bismethylamino-2H-pyrrol-4-carbonsäure-methylester (20)



351 mg (1 mmol) 18 werden in 5 ml Methanol mit 1 ml 40 %-iger Methylamin-Lösung versetzt. Man kocht 2.5 h am Rückfluß. Unter Eiskühlung kristallisiert 20 aus.
Gelbe Kristalle, Schmp. 123°C (aus Methanol), Ausb. 165 mg (47 %).

$C_{15}H_{16}BrN_3O_2$ (350.22)

Ber.:	C 51.44	H 4.61	N 12.00	Br 22.82
Gef.:	C 50.86	H 4.94	N 11.18	Br 20.90

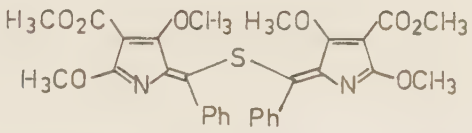
UV: 252, 342 nm

IR: 3430, 3370 (NH); 2950 (CH); 1665, 1630 (C=O); 1600 (C=C) cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 7.43 (s, 5H); 6.63 (s, 1H, D_2O); 6.25 (s, 1H, D_2O); 3.80 (s, 3H); 3.17 (d, J= 5 Hz, 3H); 2.39 (d, J= 5 Hz, 3H)

MS: m/e= 351/349 (38, M^+); 318/316 (40); 269 (60); 238 (100); 82 (56)

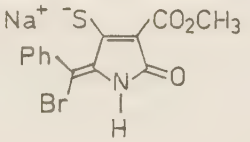
19. 3,3',5,5'-Tetramethoxy-2,2'-(α,α'-thiodibenzyliden)-bis-(2H-pyrrol-4-carbonsäure-methylester) (21)



120 mg (0.3 mmol) 4 werden mit 80 mg (0.3 mmol) $Na_2S \cdot 9H_2O$ in 5 ml Methanol über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dabei fällt 21 aus.
Orangefarbene Kristalle, Schmp. über 320°C (aus Methanol), Ausb. 30 mg (27 %).

$C_{30}H_{28}N_2O_8S$	(576.36)				
Ber.:	C 62.49	H 4.89	N 4.86	S 5.56	
Gef.:	C 62.33	H 5.06	N 5.01	S 4.98	
UV:	224, 276, 306, 432 nm				
IR:	2945 (CH); 1705 (C=O); 1620, 1600 (C=C) cm^{-1}				
NMR ($CDCl_3$):	7.20 - 6.90 (m, 10H); 4.13 (s, 6H); 3.80 (s, 6H); 3.40 (s, 6H)				
MS:	m/e= 576 (100, M^+); 561 (66); 545 (18) 272 (8); 121 (32)				

20. Natrium-4-sulfido-5-(α-brombenzyliden)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (22)

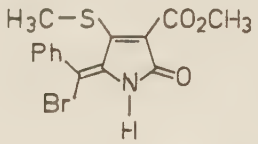


1.01 g (3 mmol) 3 werden mit 0.8 g (3.33 mmol) $Na_2S \cdot 9H_2O$ in 5 ml Methanol gelöst. Man rührt 1 h bei Raumtemperatur, wobei 22 ausfällt.

Dunkelrote Kristalle, Ausb. 0.83 g (76 %).

$NaC_{13}H_9BrNO_3S$ (362.18)
UV: 338, 416 nm
IR: 3400 (NH); 3010, 2950 (CH); 1675, 1630 (C=O) cm^{-1}
NMR (d_6-DMSO): 8.57 (s, 1H, D_2O); 7.23 (s, 5H); 3.50 (s,3H)

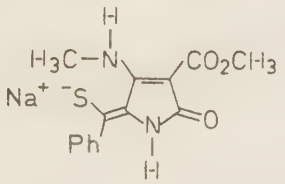
21. 5-(α-Brombenzyliden)-4-methylthio-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (23)



725 mg (2 mmol) 22 werden in 10 ml trockenem DMF gelöst und mit Methyljodid versetzt. Man läßt den Ansatz 15 min bei Raumtemperatur stehen. Anschließend verdünnt man mit Methylenchlorid, schüttelt dreimal mit Wasser aus und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Dann zieht man i. Vak. das Lösungsmittel ab und versetzt den Rückstand mit wenig Methanol. 23 kristallisiert sofort aus.
Hell orangefarbene Kristalle, Schmp. 219°C (aus Methanol), Ausb. 460 mg (65 %).

$C_{14}H_{12}BrNO_3S$ (354.23)
Ber.: C 47.47 H 3.41 N 3.95 Br 22.56 S 9.05
Gef.: C 47.53 H 3.45 N 4.08 Br 22.52 S 8.92
UV: 325 nm
IR: 3335 (NH); 3050, 2950 (CH); 1715, 1705, 1640 (C=O); 1555 (C=C) cm^{-1}
NMR (d_6-DMSO): 10.40 (s, 1H, D_2O); 7.44 (s, 5H); 3.77 (s, 3H); 2.13 (s, 3H)
MS: m/e= 355/353 (19, M^+); 274 (8); 242 (100); 99 (21); 89 (47)

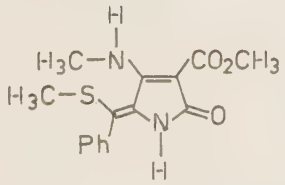
22. Natrium-5-(α-sulfidobenzyliden)-4-methylamino-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (25)



1.35 g (4 mmol) 7 werden mit 1 g $Na_2S \cdot 9H_2O$ in 20 ml Methanol über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit Essigester über eine Kieselgelsäule eluiert. Nach Einengen des Lösungsmittels kristallisiert 25 aus.
Orangegelbe Kristalle, Ausb. 0.9 g (72 %).

$NaC_{14}H_{13}N_2O_3S$	(312.32)
UV:	226, 294, 332 nm
IR:	3420 (NH); 2980, 2940 (CH); 1685 (C=O); 1575 (C=C) cm^{-1}
NMR (d_6-DMSO):	12.15 (d, J= 5 Hz, 1H, D_2O); 7.38 (s, 1H, D_2O); 7.30 (s, 5H); 3.65 (s, 3H); 2.98 (d, J= 5 Hz, 3H)

23. 4-Methylamino-5-(α-methylthiobenzyliden)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (27)



Die Herstellung erfolgt analog 23 aus 312 mg (1 mmol) 25.
Gelbe Kristalle, Schmp. 164°C (aus Methanol), Ausb. 52 mg (17 %).

$C_{15}H_{16}N_2O_3S$ (304.37)

Ber.: C 59.19 H 5.30 N 9.20 S 10.53

Gef.: C 59.26 H 5.47 N 9.31 S 10.48

UV: 240, 344 nm

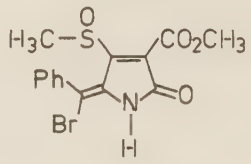
IR: 3450, 3290 (NH); 2940, 2920 (CH); 1690, 1615 (C=O); 1580 (C=C) cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 8.60 (s, 1H, D_2O); 7.43 (s, 5H); 6.53 (s, 1H, D_2O); 3.85 (s, 3H); 3.22 (d, J= 6 Hz, 3H); 2.05 (s, 3H)

(d_6-DMSO): 8.77 (s, 1H, D_2O); 7.37 (s, 5H); 6.58 (s, 1H, D_2O); 3.67 (s, 3H); 2.98 (d, J= 6 Hz, 3H); 2.00 (s, 3H)

MS: m/e= 304 (59, M^+); 289 (17); 271 (30); 257 (100); 225 (31); 121 (74); 77 (37)

24. 5-(∝-Brombenzyliden)-4-methylsulfinyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (28)



355 mg (1 mmol) 23 werden in 7 ml Eisessig und 5 ml 30 %-iger Wasserstoffperoxid-Lösung 24 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei 28 ausfällt.
Blaß orangefarbene Kristalle, Schmp. 211°C (aus Methanol), Ausb. 255 mg (69 %).

$C_{14}H_{12}BrNO_4S$ (370.23)

Ber.: C 45.42 H 3.27 N 3.78 Br 21.58 S 8.66

Gef.: C 45.45 H 3.15 N 3.61 Br 21.35 S 8.37

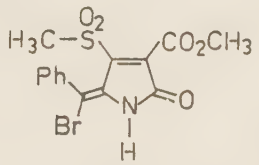
UV: 272, 335 nm

IR: 3140 (NH); 3060, 2960 (CH); 1750, 1705, 1640 (C=O); 1585 (C=C) cm^{-1}

NMR (d_6-DMSO): 11.07 (s, 1H, D_2O); 7.53 (s, 5H); 3.71 (s, 3H); 2.57 (s, 3H)

MS: m/e= 371/369 (1, M^+); 290 (27); 258 (26); 105 (100); 77 (19)

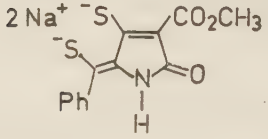
25. 5-(α-Brombenzyliden)-4-methylsulfonyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (29)

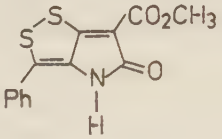


355 mg (1 mmol) 23 werden in 45 ml Eisessig und 5 ml 30 %-iger Wasserstoffperoxid-Lösung zwei Wochen bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann verdünnt man mit Wasser, schüttelt dreimal mit Methylenchlorid aus, wäscht die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknet anschließend über Natriumsulfat und dampft i. Vak. das Lösungsmittel ab.
Gelbe Kristalle, Schmp. 207°C (aus Methanol), Ausb. 162 mg (42 %).

$C_{14}H_{12}BrNO_5S$ (386.23)
Ber.: C 43.54 H 3.13 N 3.63 Br 20.69 S 8.30
Gef.: C 43.51 H 3.25 N 3.75 Br 20.62 S 8.23
UV: 274, 374 nm
IR: 3140 (NH); 3030, 2920 (CH); 1755, 1700 (C=O); 1565 (C=C) cm^{-1}
NMR (d_6-DMSO): 10.70 (s, 1H, D_2O); 7.48 (s, 5H); 3.80 (s, 3H); 2.87 (s, 3H)
MS: m/e= 387/385 (6, M^+); 306 (41); 274 (24); 105 (100); 77 (30)

26. Dinatrium-4-sulfido-5-(α-sulfidobenzyliden)-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (24) und 4,5-Dihydro-5-oxo-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-6-carbonsäure-methylester (30)



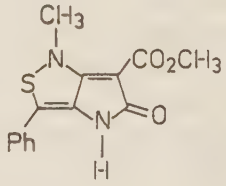


3.38 g (10 mmol) 3 werden mit 5.28 g (22 mmol) $Na_2S \cdot 9H_2O$ in 30 ml Methanol suspendiert. Man erhitzt langsam bis zum Sieden und hält den Ansatz 1 h bei dieser Temperatur. Dann wird der Niederschlag abgesaugt und mit Methanol gewaschen (=24).

24 wird in einer größeren Menge Wasser gut gerührt, bis keine orangefarbene Substanz mehr sichtbar ist und die Ausfällung des gelben Niederschlags beendet ist (etwa 2 h). Man saugt den Niederschlag ab und trocknet ihn im Exsiccator. Gelbe Kristalle, Schmp. 247°C (aus Methanol), Ausb. 0.73 g (25 %).

Elementaranalyse und Spektraldaten: 12)

27. 4,5-Dihydro-1-methyl-5-oxo-3-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]-isothiazol-6-carbonsäure-methylester (31)

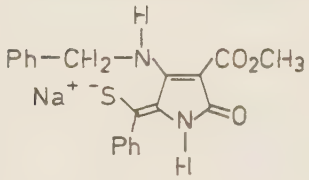


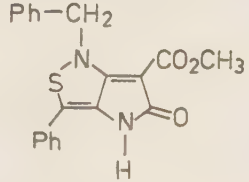
Die aus 1.35 g (4 mmol) 7 hergestellte Menge 25 wird in 20 ml Wasser gelöst. Diese Lösung wird portionsweise in 5 ml 30 %-ige Wasserstoffperoxid-Lösung eingetragen, wobei jedesmal das Verschwinden der dunkelroten Färbung abgewartet wird.

Die Ausfällung von 31 ist etwa 5 min nach der letzten Zugabe beendet.
Gelbe Kristalle, Schmp. 284°C (aus Methanol), Ausb. 0.3 g (26 %), bezogen auf 7.

$C_{14}H_{12}N_2O_3S$	(288.32)
Ber.:	C 58.32 H 4.20 N 9.72 S 11.12
Gef.:	C 58.39 H 4.24 N 9.80 S 11.04
UV:	243, 258 (S.), 330, 365 nm
IR:	3120 (NH); 3000, 2940 (CH); 1660 (C=O); 1570 (C=C) cm^{-1}
NMR (d_6-DMSO):	10.56 (s, 1H, D_2O); 7.50 (m, 5H); 4.06 (s, 3H); 3.66 (s, 3H)
MS:	m/e= 288 (99, M^+); 258 (100); 230 (33); 121 (58); 85 (22); 77 (26)

28. Natrium-5-(∝-sulfidobenzyliden)-4-benzylamino-2-oxo-3-pyrrolin-3-carbonsäure-methylester (26) und 1-Benzyl-4,5-dihydro-5-oxo-3-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]-isothiazol-6-carbonsäure-methylester (32)



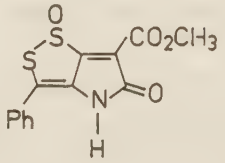


Die Herstellung von 26 erfolgt analog 25 aus 1.65 g (4 mmol) 8, die von 32 analog 31 aus 26.
32: Hellgelbe Kristalle, Schmp. 259°C (aus Methanol), Ausb. 0.32 g (22 %), bezogen auf 8.

$C_{20}H_{16}N_2O_3S$	(364.42)
Ber.:	C 65.92 H 4.43 N 7.69 S 8.80
Gef.:	C 66.03 H 4.54 N 7.67 S 8.62
UV:	240, 260 (S.), 332, 368 nm
IR:	3090 (NH); 2990, 2950 (CH); 1680 (S.),1655 (C=O); 1565 (C=C) cm^{-1}

NMR (d_6-DMSO): 10.70 (s, 1H, D_2O); 7.50 (m, 5H); 7.40 (s, 5H); 5.92 (s, 2H); 3.68 (s, 3H)
MS: m/e= 364 (7, M^+); 332 (5); 305 (2); 121 (96); 91 (100); 77 (65)

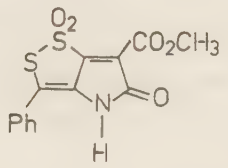
29. 4,5-Dihydro-1,5-dioxo-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-6-carbonsäure-methylester (33)



580 mg (2 mmol) 30 werden in 30 ml Eisessig und 6 ml 30 %-iger Wasserstoffperoxid-Lösung suspendiert. Innerhalb von 24 h entsteht eine klare Lösung, aus der bald darauf ein gelber Niederschlag auszufallen beginnt. Nach etwa 1 h ist die Fällung beendet und 33 kann abgesaugt werden.
Hellgelbe Kristalle, Schmp. 228°C (aus Eisessig), Ausb. 320 mg (52 %).

$C_{13}H_9NO_4S_2$ (307.35)
Ber.: C 50.80 H 2.95 N 4.56 S 20.87
Gef.: C 50.71 H 3.01 N 4.62 S 20.57
UV: 226, 335, 396 (S.) nm
IR: 3280 (NH); 3050, 2950 (CH); 1760, 1710 (C=O); 1655 (C=C) cm^{-1}
NMR (d_6-DMSO): 11.30 (s, 1H, D_2O); 7.62 (m, 5H); 3.83 (s, 3H)
MS: m/e= 307 (35, M^+); 291 (20); 260 (28); 233 (16); 121 (100); 105 (83); 89 (22); 77 (55)

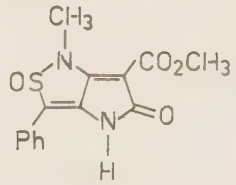
30. 4,5-Dihydro-1,1,5-trioxo-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]-pyrrol-6-carbonsäure-methylester (34)



580 mg (2 mmol) 30 werden in 100 ml Eisessig und 20 ml 30 %-iger Wasserstoffperoxid-Lösung gelöst. Man läßt eine Woche bei Raumtemperatur stehen, verdünnt anschließend mit reichlich Wasser und saugt den dabei entstehenden gelben Niederschlag ab.
Hellgelbe Kristalle, Schmp.243°C (aus Eisessig), Ausb. 290 mg (45 %).

Elementaranalyse und Spektraldaten: 12)

31. 4,5-Dihydro-1-methyl-2,5-dioxo-3-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]-isothiazol-6-carbonsäure-methylester (35)



290 mg (1 mmol) 31 werden in 10 ml Eisessig und 3 ml 30 %-iger Wasserstoffperoxid-Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dabei fällt 34 aus.
Hellgelbe Kristalle, Schmp. 244°C (aus Methanol), Ausb. 40 mg (13 %).

$C_{14}H_{12}N_2O_4S$	(304.32)			
Ber.:	C 55.26	H 3.97	N 9.21	S 10.53
Gef.:	C 55.41	H 3.93	N 9.18	S 10.64

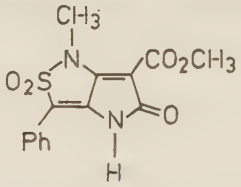
UV: 232, 334, 370 (S.) nm

IR: 3170 (NH); 3050, 2950 (CH); 1720, 1700, 1665 (C=O); 1610 (C=C) cm^{-1}

NMR (d_6-DMSO): 10.98 (s, 1H, D_2O); 7.55 (m, 5H); 3.73 (s, 3H); 3.63 (s, 3H)

MS: m/e= 304 (57, M^+); 272 (44); 224 (24); 167 (36); 140 (43); 121 (100); 105 (50); 89 (21); 77 (38)

32. 4,5-Dihydro-1-methyl-2,2,5-trioxo-3-phenyl-1H-pyrrolo-[3,2-c]isothiazol-6-carbonsäure-methylester (36)



290 mg (1 mmol) 31 werden in 30 ml Eisessig und 3 ml 30 %-iger Wasserstoffperoxid-Lösung gelöst und eine Woche bei Raumtemperatur belassen. Anschließend verdünnt man mit reichlich Wasser, wobei 36 ausfällt.
Hellgelbe Kristalle, Schmp. 254°C (aus Methanol), Ausb. 61 mg (19 %).

$C_{14}H_{12}N_2O_5S$ (320.32)

Ber.: C 52.50 H 3.78 N 8.75 S 10.01

Gef.: C 52.46 H 3.74 N 8.80 S 9.97

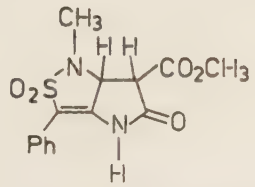
UV: 233, 324, 370 (S.) nm

IR: 3240 (NH); 3080, 2960 (CH); 1720, 1710, 1680 (C=O); 1625 (C=C) cm^{-1}

NMR (d_6-DMSO): 11.36 (s, 1H, D_2O); 7.75 - 7.43 (m, 5H); 3.76 (s, 3H); 3.55 (s, 3H)

MS: m/e= 320 (25, M^+); 224 (95); 168 (33); 140 (53); 89 (100); 77 (43)

33. 4,5,6,6a-Tetrahydro-1-methyl-2,2,5-trioxo-3-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]isothiazol-6-carbonsäure-methylester (37)



320 mg (1 mmol) 36 werden in 10 ml Methanol mit einem Überschuß an Natriumborhydrid versetzt. Nach 5 min wird die Lösung eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst, mit 2N Salzsäure angesäuert und dreimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Elfenbeinfarbene Kristalle, Schmp. 181°C (aus Diisopropylether/Ethanol), Ausb. 177 mg (55 %).

$C_{14}H_{14}N_2O_5S$	(322.34)			
Ber.:	C 52.17	H 4.38	N 8.69	S 9.95
Gef.:	C 52.12	H 4.43	N 8.76	S 9.85

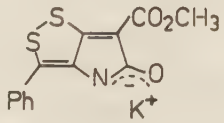
UV: 272 nm

IR: 3200 (NH); 3070, 2930 (CH); 1760, 1735, 1680 (C=O); 1595 (C=C) cm^{-1}

NMR (d_6-DMSO): 11.80 (s, 1H, D_2O); 7.50 (m, 5H); 4.61 (d, J= 9 Hz, 1H); 4.14 (d, J= 9 Hz, 1H, D_2O); 3.82 (s, 3H); 2.70 (s, 3H)

MS: m/e= 322 (84, M^+); 291 (14); 257 (100); 199 (71); 119 (80); 89 (90)

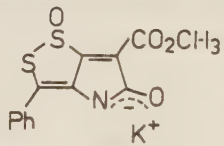
34. Kalium-5-oxido-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-6-carbonsäure-methylester (38)



145 mg (0.5 mmol) 30 werden in 3 ml Methanol suspendiert und unter Rühren mit 0.18 ml (0.55 mmol) 3N Kalilauge versetzt. Das Salz fällt sofort aus.
Orangefarbene Kristalle, Schmp. 225°C (aus Methanol), Ausb. 94 mg (57 %).

Elementaranalyse und Spektraldaten: 12)

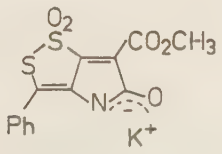
35. Kalium-5-oxido-1-oxo-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-6-carbonsäure-methylester (39)



Die Herstellung erfolgt analog 38 aus 154 mg (0.5 mmol) 33.
Orangefarbene Kristalle, Schmp. 198°C (aus Methanol), Ausb. 94 mg (53 %).

$KC_{13}H_8NO_4S_2$	(345.44)				
Ber.:	C 45.20	H 2.33	N 4.05	S 18.56	
Gef.:	C 45.17	H 2.29	N 3.94	S 18.72	
UV:	220, 338, 396 (S.) nm				
IR:	3060, 2940 (CH); 1700, 1630 (C=O); 1575 (C=C) cm^{-1}				
NMR (d_6-DMSO):	8.23 - 8.05 (m, 2H); 7.43 - 7.30 (m, 3H); 3.75 (s, 3H)				

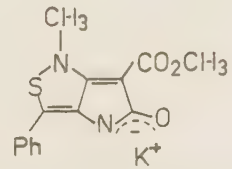
36. Kalium-5-oxido-1,1-dioxo-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]-pyrrol-6-carbonsäure-methylester (40)



Die Herstellung erfolgt analog 38 aus 161 mg (0.5 mmol) 34. Orangefarbene Kristalle, Schmp. 270°C (aus Methanol), Ausb. 107 mg (59 %).

$KC_{13}H_8NO_5S_2$	(361.44)				
Ber.:	C 43.20	H 2.23	N 3.88	S 17.74	
Gef.:	C 43.06	H 2.32	N 3.98	S 17.71	
UV:	230 (S.), 334, 390 (S.) nm				
IR:	3060, 2955 (CH); 1670 (C=O); 1600, 1580 (C=C) cm^{-1}				
NMR (d_6-DMSO):	8.22 - 8.08 (m, 2H); 7.43 - 7.30 (m, 3H); 3.75 (s, 3H)				

37. Kalium-5-oxido-1-methyl-3-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]isothiazol-6-carbonsäure-methylester (41)



Die Herstellung erfolgt analog 38 aus 144 mg (0.5 mmol) 31. Gelbe Kristalle, Schmp. 277°C (aus Methanol), Ausb. 129 mg (79 %).

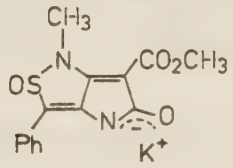
$KC_{14}H_{11}N_2O_3S$	(326.42)			
Ber.:	C 51.52	H 3.40	N 8.58	S 9.82
Gef.:	C 51.42	H 3.96	N 8.07	S 9.53

UV: 242, 332, 366 nm

IR: 3020, 2950 (CH); 1700, 1670 (C=O); 1575 (C=C) cm^{-1}

NMR (d_6-DMSO): 7.71 - 7.58 (m, 2H); 7.48 - 7.35 (m, 3H); 4.04 (s, 3H); 3.65 (s, 3H)

38. Kalium-5-oxido-1-methyl-2-oxo-3-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]-isothiazol-6-carbonsäure-methylester (42)



Die Herstellung erfolgt analog 38 aus 152 mg (0.5 mmol) 35. Orangegelbe Kristalle, Schmp. 282°C (aus Methanol), Ausb. 130 mg (76 %).

$KC_{14}H_{11}N_2O_4S$ (342.42)

Ber.: C 49.11 H 3.24 N 8.18 S 9.36

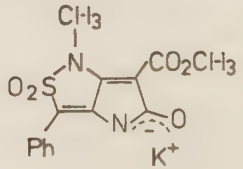
Gef.: C 48.93 H 3.64 N 7.90 S 8.97

UV: 230, 333, 376 (S.) nm

IR: 3050, 2940 (CH); 1695, 1610 (C=O); 1575, 1555 (C=C) cm^{-1}

NMR (d_6-DMSO): 8.00 - 7.75 (m, 2H); 7.52 - 7.10 (m, 3H); 3.68 (s, 3H); 3.55 (s, 3H)

39. Kalium-5-oxido-1-methyl-2,2-dioxo-3-phenyl-1H-pyrrolo-[3,2-c] isothiazol-6-carbonsäure-methylester (43)



Die Herstellung erfolgt analog 38 aus 160 mg (0.5 mmol) 36. Gelbe Kristalle, Schmp. 270°C (aus Methanol), Ausb. 70 mg (39 %).

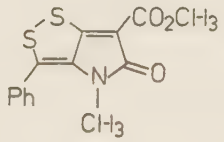
$KC_{14}H_{11}N_2O_5S$	(358.41)			
Ber.:	C 46.92	H 3.09	N 7.82	S 8.94
Gef.:	C 46.55	H 3.33	N 7.49	S 8.55

UV: 230, 324, 368 (S.) nm

IR: 3070, 2960 (CH); 1690, 1625 (C=O); 1580, 1565 (C=C) cm^{-1}

NMR (d_6-DMSO): 8.00 - 7.73 (m, 2H); 7.53 - 7.13 (m, 3H); 3.70 (s, 3H); 3.40 (s, 3H)

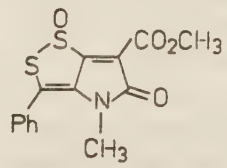
40. 4,5-Dihydro-4-methyl-5-oxo-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]-pyrrol-6-carbonsäure-methylester (44)



290 mg (1 mmol) 30 werden in 5 ml trockenem DMF gelöst und mit 33 mg (1.1 mmol) Natriumhydrid (80 %-ig) versetzt. Man rührt 2 h bei Raumtemperatur, gibt anschließend Methyljodid im Überschuß zu und rührt eine weitere h. Dann verdünnt man den Ansatz mit Methylenchlorid und schüttelt dreimal mit Wasser aus. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, danach das Lösungsmittel i. Vak. eingedampft. Auf Zugabe von wenig Methanol hin kristallisiert 44 aus.
Gelbe Kristalle, Schmp. 181°C (aus Methanol), Ausb. 200 mg (65 %).

Elementaranalyse und Spektraldaten: 12)

41. 4,5-Dihydro-4-methyl-1,5-dioxo-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]-pyrrol-6-carbonsäure-methylester (45)



Die Herstellung erfolgt analog 33 aus 305 mg (1 mmol) 44. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 211°C (aus Eisessig), Ausb. 125 mg (39 %).

$C_{14}H_{11}NO_4S_2$	(321.38)			
Ber.:	C 52.32	H 3.45	N 4.36	S 19.95
Gef.:	C 50.53	H 3.09	N 4.43	S 19.30

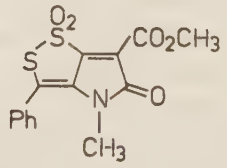
UV: 220, 316 nm

IR: 2950, 2920 (CH); 1740, 1650 (C=O); 1580 (C=C) cm^{-1}

NMR (d_6-DMSO): 7.63 (s, 5H); 3.86 (s, 3H); 2.75 (s, 3H)

MS: m/e= 321 (18, M^+); 305 (52); 274 (59); 247 (37); 121 (100); 89 (18); 77 (41); 57 (69)

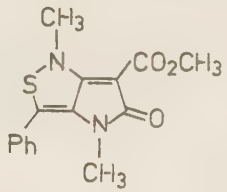
42. 4,5-Dihydro-4-methyl-1,1,5-trioxo-3-phenyl-1,2-dithiolo-[4,3-b]pyrrol-6-carbonsäure-methylester (46)



1) Die Herstellung erfolgt analog 44 aus 323 mg (1 mmol) 34.
2) Die Herstellung erfolgt analog 33 aus 305 mg (1 mmol) 44. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 234°C (aus Methanol), Ausb. 212 mg (63 %).

$C_{14}H_{11}NO_5S_2$ (337.40)
Ber.: C 49.84 H 3.29 N 4.15 S 19.01
Gef.: C 49.73 H 3.39 N 4.20 S 18.95
UV: 226, 314, 380 (S.) nm
IR: 3060, 2960 (CH); 1755, 1680 (C=O); 1590 (C=C) cm^{-1}
NMR (d_6-DMSO): 7.60 (s, 5H); 3.85 (s, 3H); 2.75 (s, 3H)
($CDCl_3$): 7.60 (s, 5H); 3.98 (s, 3H); 2.90 (s, 3H)
MS: m/e= 337 (3, M^+); 320 (55); 273 (18); m^* 221; 121 (100); 105 (69); 89 (34); 77 (37)

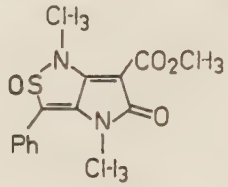
43. 4,5-Dihydro-1,4-dimethyl-5-oxo-3-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]-isothiazol-6-carbonsäure-methylester (47)



Die Herstellung erfolgt analog 44 aus 290 mg (1 mmol) 31. Gelblichweiße Kristalle, Schmp. 196°C (aus Methanol), Ausb. 130 mg (43 %).

$C_{15}H_{14}N_2O_3S$ (302.35)
Ber.: C 59.59 H 4.67 N 9.27 S 10.60
Gef.: C 59.68 H 4.64 N 9.34 S 10.41
UV: 248, 355 nm
IR: 3050, 2920 (CH); 1660, 1640 (C=O); 1585 (C=C) cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$): 7.47 (s, 5H); 4.18 (s, 3H); 3.83 (s, 3H); 3.07 (s, 3H)
MS: m/e= 302 (100, M^+); 271 (95); 244 (21); 140 (9); 121 (34); 77 (13)

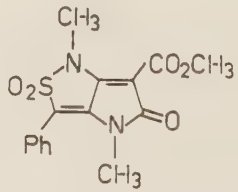
44. 4,5-Dihydro-1,4-dimethyl-2,5-dioxo-3-phenyl-1H-pyrrolo-[3,2-c]isothiazol-6-carbonsäure-methylester (48)



Die Herstellung erfolgt analog 44 aus 304 mg (1 mmol) 35. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 190°C (aus Methanol), Ausb. 162 mg (51 %).

$C_{15}H_{14}N_2O_4S$	(318.35)
Ber.:	C 56.59 H 4.43 N 8.80 S 10.07
Gef.:	C 56.67 H 4.52 N 8.85 S 10.12
UV:	249 (S.), 320 nm
IR:	2950, 2920 (CH); 1720, 1700, 1670 (C=O); 1605 (C=C) cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	7.50 (s, 5H); 3.90 (s, 3H); 3.83 (s, 3H); 2.98 (s, 3H)
MS:	m/e= 318 (34, M^+); 238 (24); 140 (45); 121 (100); 105 (24); 89 (25); 77 (20)

45. 4,5-Dihydro-1,4-dimethyl-2,2,5-trioxo-3-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]isothiazol-6-carbonsäure-methylester (49)



Die Herstellung erfolgt analog 44 aus 320 mg (1 mmol) 36. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 212°C (aus Methanol), Ausb. 117 mg (35 %).

$C_{15}H_{14}N_2O_5S$	(334.35)			
Ber.:	C 53.89	H 4.22	N 8.38	S 9.59
Gef.:	C 53.94	H 4.25	N 8.46	S 9.41

UV: 249 (S.), 308 nm

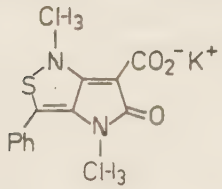
IR: 2960, 2920 (CH); 1740, 1705, 1690 (C=O); 1635 (C=C) cm^{-1}

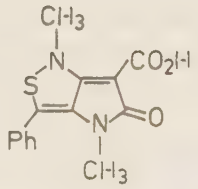
NMR ($CDCl_3$): 7.57 (s, 5H); 3.90 (s, 3H); 3.73 (s, 3H); 2.95 (s, 3H)

(d_6-DMSO): 7.60 (s, 5H); 3.77 (s, 3H); 3.55 (s, 3H); 2.83 (s, 3H)

MS: m/e= 334 (61, M^+); 238 (100); 140 (41); 89 (47); 77 (15)

46. Kalium-4,5-dihydro-1,4-dimethyl-5-oxo-3-phenyl-1H-pyrrolo-[3,2-c]isothiazol-6-carboxylat (52) und 4,5-Dihydro-1,4-dimethyl-5-oxo-3-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]-isothiazol-6-carbonsäure (53)





302 mg (1 mmol) 47 werden in 6 ml Methanol und 4 ml 20 %-iger Kalilauge 3 h am Rückfluß erhitzt. Dann kühlt man in Eiswasser, wobei ein Niederschlag ausfällt, den man absaugt (= 52). 52 wird in Wasser suspendiert; nach Zugabe von 2N Salzsäure fällt 53 aus.
Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 263°C (aus Wasser), Ausb. 190 mg (66 %).

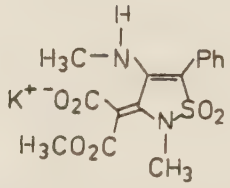
$C_{14}H_{12}N_2O_3S$	(288.32)			
Ber.:	C 58.32	H 4.20	N 9.72	S 11.12
Gef.:	C 60.02	H 5.37	N 8.65	S 10.08

UV: 244, 326 (S.), 348 nm

IR: 3060, 3020 (CH); 2920 (OH); 1705, 1630 (C=O); 1590 (C=C) cm^{-1}

NMR (d_6-DMSO): 7.57 (s, 5H); 3.50 (s, 3H); 3.00 (s, 3H)
MS: m/e= 288 (58, M^+); 244 (56); 205 (32); 121 (72); 82 (100)

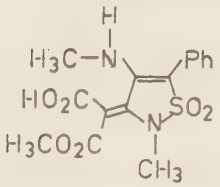
47. Kalium-2-methoxycarbonyl-2-(2-methyl-4-methylamino-1,1-dioxo-5-phenyl-4-isothiazolin-3-yliden)-acetat (54)



670 mg (2 mmol) 49 werden in 10 ml Methanol suspendiert und mit 0.67 ml (2 mmol) 3N Kalilauge versetzt. Man erhitzt zum Sieden, beläßt den Ansatz 10 min bei dieser Temperatur und kühlt anschließend im Eisbad ab, wobei 54 ausfällt. Gelblichweiße Kristalle, Schmp. 282°C (aus Methanol), Ausb. 555 mg (71 %), rote $FeCl_3$-Reaktion.

$KC_{15}H_{15}N_2O_6S$ (390.46)
Ber.: C 46.14 H 3.87 N 7.17 S 8.21
Gef.: C 46.30 H 3.95 N 7.10 S 8.24
UV: 244, 304 nm
IR: 3180 (NH); 2980, 2940 (CH); 1680, 1570 (C=O) cm^{-1}
NMR (d_6-DMSO): 8.15 (d, J= 6 Hz, 1H, D_2O); 7.30 (s, 5H); 3.53 (s, 3H); 2.55 (d, J= 6 Hz, 3H); 2.15 (s, 3H)
(D_2O): 7.45 (s, 5H); 3.75 (s, 3H); 2.71 (s, 3H); 2.28 (s, 3H)

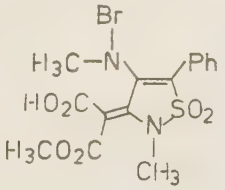
48. 2-Methoxycarbonyl-2-(2-methyl-4-methylamino-1,1-dioxo-5-phenyl-4-isothiazolin-3-yliden-)essigsäure (55)



390 mg (1 mmol) 54 werden in Wasser gelöst, mit 2N Salzsäure angesäuert und sofort mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. eingedampft.
Gelblichweiße Kristalle, Schmp. 131°C (aus Methylenchlorid), Ausb. 281 mg (80 %), rote $FeCl_3$-Reaktion.

$C_{15}H_{16}N_2O_6S$ (352.36)
UV: 242, 304 nm
IR: 3320 (NH); 3230 (OH); 2950, 2920 (CH); 1755, 1740, 1695 (C=O); 1625 (C=C) cm^{-1}
MS: m/e= 352 (3, M^+); 321 (31); 276 (22); 239 (60); 200 (35); 89 (100)

49. 2-Methoxycarbonyl-2-[2-methyl-4-(N-brom-methylamino)-1,1-dioxo-5-phenyl-4-isothiazolin-3-yliden]-essigsäure (56)



390 mg (1 mmol) 54 werden in 8 ml Eisessig suspendiert und unter Rühren mit 176 mg (1.1 mmol) Brom versetzt. Man dampft sofort i. Vak. zur Trockene ein und wäscht den Rückstand mit wenig Methanol.

Farblose Kristalle, Schmp. 181°C (aus Ethanol), Ausb. 336 mg (78 %).

$C_{15}H_{15}BrN_2O_6S$	(431.27)				
Ber.:	C 41.78	H 3.51	N 6.50	Br 18.53	S 7.43
Gef.:	C 41.87	H 3.60	N 6.55	Br 18.41	S 7.41

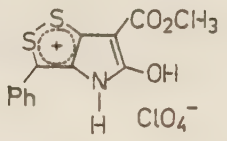
UV: 266 nm

IR: 3370 (OH); 3050, 2950 (CH); 1755, 1740, 1695 (C=O) cm^{-1}

NMR (d_6-DMSO): 8.67 (s, 1H, D_2O); 7.53 (s, 5H); 3.82 (s, 3H); 2.85 (s, 3H); 2.80 (s, 3H)

MS: m/e= 432/430 (3, M^+); 367/365 (16); 287 (72); 130 (33); 89 (100)

50. 5-Hydroxy-6-methoxycarbonyl-3-phenyl-4H-1,2-dithiolo-[4,3-b]pyrrolium-perchlorat (57)



290 mg (1 mmol) 30 werden in 5 ml Eisessig mit 160 mg (1.1 mmol) 70 %-iger Perchlorsäure versetzt. Dabei fällt 57 aus.
Blaß gelbgrüne Kristalle, Schmp. 218°C (aus Eisessig), Ausb. 297 mg (76 %).

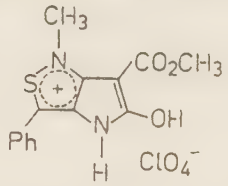
$C_{13}H_{10}NO_3S_2$, ClO_4 (391.80)

UV ($HClO_4$): 243, 285, 368 nm

IR: 3000 (OH); 2960 (CH); 1710 (C=O); 1575 (C=C) cm^{-1}

NMR (d_6-DMSO): 11.08 (s, 1H, D_2O); 7.55 (m, 5H); 3.78 (s, 3H)

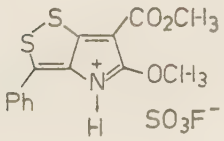
51. 5-Hydroxy-6-methoxycarbonyl-1-methyl-3-phenyl-1H,4H-pyrrolo[3,2-c]isothiazolium-perchlorat (58)

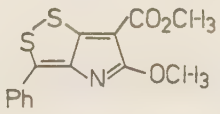


Die Herstellung erfolgt analog 57 aus 288 mg (1 mmol) 31. Gelblichweiße Kristalle, Schmp. 226°C (aus Eisessig), Ausb. 280 mg (72 %).

$C_{14}H_{13}N_2O_3S$, ClO_4 (388.78)
UV ($HClO_4$): 214, 248, 320 nm
IR: 3000 (OH); 1725 (C=O); 1625, 1570 (C=C) cm^{-1}
NMR (d_6-DMSO): 8.45 (s, 1H, D_2O); 7.51 (m, 5H); 4.05 (s, 3H); 3.65 (s, 3H)

52. 5-Methoxy-6-methoxycarbonyl-3-phenyl-4H-1,2-dithiolo-[4,3-b]pyrrolium-fluorosulfonat (59) und 5-Methoxy-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-6-carbonsäure-methylester (61)





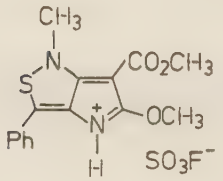
59: 290 mg (1 mmol) 30 werden in 5 ml trockenem Dimethoxyethan mit einem Überschuß an Fluorsulfonsäuremethylester versetzt und 15 min am Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fällt 59 aus.

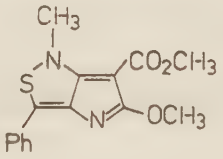
61: Das Salz 59 wird in Natriumhydrogencarbonat-Lösung suspendiert und diese dreimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat

getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft.
Gelbe Kristalle, Schmp. 137°C (aus Methanol), Ausb. 240 mg (79 %).

Elementaranalyse und Spektraldaten: 12)

53. 5-Methoxy-6-methoxycarbonyl-1-methyl-3-phenyl-1H,4H - pyrrolo[3,2-c]isothiazolium-fluorosulfonat (60) und 5-Methoxy-1-methyl-3-phenyl-1H-pyrrolo[3,2-c]isothiazol-6-carbonsäure-methylester (62)

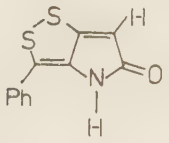




Die Herstellung erfolgt analog 59 und 61 aus 288 mg (1 mmol) 31.
Hellgelbe Kristalle, Schmp. 151°C (aus Methanol), Ausb. 230 mg (76 %).

$C_{15}H_{14}N_2O_3S$	(302.35)				
Ber.:	C 59.59	H 4.67	N 9.27	S 10.60	
Gef.:	C 59.73	H 4.58	N 9.14	S 10.60	
UV:	258, 341 nm				
IR:	2940 (CH); 1680 (C=O); 1595, 1570 (C=C) cm^{-1}				
NMR (d_6-DMSO):	8.13 - 7.95 (m, 2H); 7.65 - 7.47 (m, 3H); 4.18 (s, 3H); 4.07 (s, 3H); 3.70 (s, 3H)				
MS:	m/e= 302 (100, M^+); 270 (60); 140 (49); 121 (51); 81 (36)				

54. 3-Phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-5(4H)-on (63)



1110 mg (4 mmol) 50[12] werden mit einer Spatelspitze Kupferpulver gemischt und mit 4 ml Chinolin versetzt. Man erhitzt kurz zum Sieden und wartet dann das Ende der Gasentwicklung ab. Die abgekühlte Mischung nimmt man in 50 ml Methylenchlorid auf, filtriert und engt das Filtrat i. Vak. ein. Der Rückstand wird mit Ether versetzt, wobei 63 auskristallisiert. Orangefarbene Kristalle, Schmp. 216°C (aus Ether), Ausb. 513 mg (55 %).

$C_{11}H_7NOS$	(233.31)			
Ber.:	C 56.63	H 3.02	N 6.00	S 27.49
Gef.:	C 57.63	H 3.39	N 6.56	S 27.89

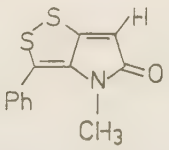
UV: 261, 376 nm

IR: 3130 (NH); 2990 (CH); 1670 (C=O) cm^{-1}

NMR (d_6-DMSO): 10.80 (s, 1H, D_2O); 7.70 - 7.42 (m, 5H); 5.95 (s, 1H)

MS: m/e= 233 (100, M^+); 121 (89); 85 (26); 77 (31)

55. 4-Methyl-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-5(4H)-on (64)



580 mg (2 mmol) 51[12] werden mit einer Spatelspitze Kupferpulver gemischt und mit 3 ml Chinolin versetzt. Man erhitzt

kurz zum Sieden und wartet dann das Ende der Gasentwicklung ab. Die abgekühlte Lösung trägt man auf eine Kieselgelsäule auf, eluiert zunächst mit Petrolether, dann mit Ether. Die Ether-Fraktion wird eingeengt, wobei 64 auskristallisiert. Orangefarbene Kristalle, Schmp. 138°C (aus Ether), Ausb. 250 mg (51 %).

$C_{12}H_9NOS_2$	(247.34)			
Ber.:	C 58.27	H 3.67	N 5.66	S 25.93
Gef.:	C 58.21	H 3.75	N 5.68	S 25.76

UV: 219, 244 (S.), 366 nm

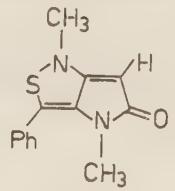
IR: 3100, 2920 (CH); 1655 (C=O) cm^{-1}

NMR (d_6-DMSO): 7.56 (s, 5H); 6.03 (s, 1H); 2.86 (s, 3H)

($CDCl_3$): 7.48 (s, 5H); 5.97 (s, 1H); 3.00 (s, 3H)

MS: m/e= 247 (100, M^+); 218 (54); 121 (95); 85 (23); 77 (32)

56. 1,4-Dimethyl-3-phenyl-1H,4H-pyrrolo[3,2-c]isothiazol-5-on (65)



Die Herstellung erfolgt analog 64 aus 576 mg (2 mmol) 53. Ockerfarbene Kristalle, Schmp. 264°C (aus Ether), Ausb. 40 mg (16 %).

$C_{13}H_{12}N_2OS$	(244.31)			
Ber.:	C 63.91	H 4.95	N 11.47	S 13.12
Gef.:	C 63.85	H 4.99	N 11.49	S 13.15

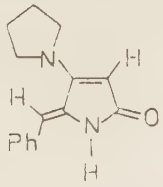
UV: 248, 266 (S.), 318, 352 (S.) nm

IR: 3050, 2920 (CH); 1660 (C=O); 1590 (C=C) cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 7.50 (s, 5H); 4.90 (s, 1H); 3.48 (s, 3H); 3.13 (s, 3H)

MS: m/e= 244 (68, M^+); 212 (20); 121 (100); 82 (98); 77 (18)

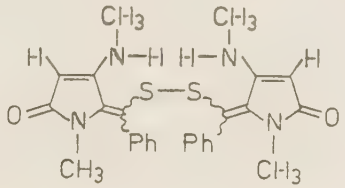
57. 5-Benzyliden-4-pyrrolidino-3-pyrrolin-2-on (66)



Als Ausgangsverbindung zur Herstellung von 66 wird 5-Benzyliden-2-oxo-4-pyrrolidino-3-pyrrolin-3-carbonsäure-t-butylester nach bekannten Vorschriften hergestellt[14].
340 mg (1 mmol) dieser Verbindung werden trocken auf 200°C erhitzt. Man löst den Ansatz in 5 ml Chloroform und trägt die Lösung auf eine Kieselgelsäule auf. Dann wird mit Ether eluiert. Nach Einengen des Lösungsmittels kristallisiert 66 aus.
Gelbe Kristalle, Schmp. 181°C (aus Ether), Ausb. 25 mg (10 %), braune $FeCl_3$-Reaktion.

$C_{15}H_{16}N_2O$	(240.31)
Ber.:	C 74.97 H 6.71 N 11.66
Gef.:	C 75.08 H 6.30 N 11.28
UV:	222, 312 nm
IR:	3250 (NH); 2970, 2870 (CH); 1660 (C=O); 1570 (C=C) cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	7.00 (s, 1H, D_2O); 7.35 (m, 5H); 6.29 (s, 1H) 4.75 (d, J= 1 Hz, 1H); 3.50 (m, 4H); 2.03 (m, 4H)
MS:	m/e= 240 (100, M^+); 212 (82); 106 (95); 77 (89)

58. 1,1'-Dimethyl-4,4'-bismethylamino-5,5'-(α,α'-dithiodibenzyliden)-bis-(3-pyrrolin-2-on) (67)



288 mg (1 mmol) 53 werden in der Siedehitze in möglichst wenig Eisessig gelöst. Beim Abkühlen kristallisiert 67 aus.
Gelbe Kristalle, Schmp. 262°C (aus Eisessig), Ausb. 165 mg (67 %).

$C_{26}H_{26}N_4O_2S_2$	(490.65)			
Ber.:	C 63.65	H 5.34	N 11.42	S 13.07
Gef.:	C 63.16	H 4.99	N 11.28	S 12.91

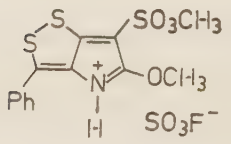
UV: 239, 315, 368 nm

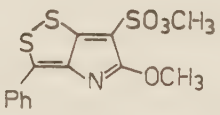
IR: 3320 (NH); 3100, 2940 (CH); 1680, 1660 (C=O); 1580 (C=C) cm^{-1}

NMR (CF_3COOH): 7.71 (s, 10H); 4.41 - 4.30 (m, 10H); 3.30 (s, 6H)

MS: m/e= 488 (5, M^+-2); 244 (78); 121 (94); 82 (100) 77 (53)

59. 5-Methoxy-6-methoxysulfonyl-3-phenyl-4H-1,2-dithiolo-[4,3-b]pyrrolium-fluorosulfonat (68) und 5-Methoxy-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-6-sulfonsäure-methylester (69)





68: 233 mg (1 mmol) 63 werden in 8 ml trockenem Dimethoxyethan mit einem Überschuß an Fluorsulfonsäuremethylester versetzt und zum Sieden erhitzt. Man engt anschließend i. Vak. den Ansatz auf etwa die Hälfte ein. Beim Abkühlen fällt 68 aus.

69: 68 wird in Natriumhydrogencarbonat-Lösung suspendiert und dreimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten, über Natriumsulfat getrockneten organischen Phasen werden i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit wenig Methanol versetzt, wobei 69 auskristallisiert.
Gelbe Kristalle, Schmp. 111°C (aus Methanol), Ausb. 85 mg (35 %).

$C_{13}H_{11}NO_4S_3$	(341.43)			
Ber.:	C 45.73	H 3.25	N 4.10	S 28.17
Gef.:	C 45.68	H 3.26	N 4.11	S 28.08

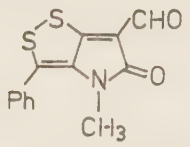
UV: 228, 294, 380 nm

IR: 2960 (CH); 1555 (C=C) cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 8.40 - 8.20 (m, 2H); 7.65 - 7.45 (m, 3H); 4.23 (s, 3H); 3.90 (s, 3H)

MS: m/e= 341 (100, M^+); 247 (66); 149 (57); 121 (68)

60. 6-Formyl-4-methyl-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-5(4H)-on (70)



In 160 mg (2.2 mmol) trockenes DMF tropft man unter Eiskühlung 337 mg (2.2 mmol) Phosphoroxychlorid. Man läßt 2 h rühren und verdünnt dann mit 10 ml trockenem Benzol. In die Lösung werden 495 mg (2 mmol) 64 eingetragen. Man rührt 2 h bei Raumtemperatur, gibt dann 50 ml Wasser zu und bringt mit Natriumacetat auf pH 5. Nun extrahiert man dreimal mit Methylenchlorid, wäscht die organische Phase erst mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, danach mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird i. Vak. eingedampft. 70 bleibt zurück.

Grünlichgelbe Kristalle, Schmp. 191°C (aus Methanol), Ausb. 424 mg (77 %).

$C_{13}H_9NO_2S_2$	(275.35)			
Ber.:	C 56.71	H 3.29	N 5.09	S 23.29
Gef.:	C 56.75	H 3.43	N 6.24	S 23.12

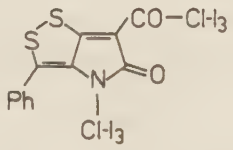
UV: 228, 262 (S.), 417 nm

IR: 3050, 2940, 2820 (CH); 1680, 1660 (C=O); 1620 (C=C) cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 9.93 (s, 1H); 7.57 (s, 5H); 3.07 (s, 3H)

MS: m/e= 275 (63, M^+); 247 (85); 218 (36); 121 (100); 77 (49)

61. 6-Acetyl-4-methyl-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-5(4H)-on (71)



In 5 ml 1,2-Dichlorethan suspendiert man 133 mg (1 mmol) gepulvertes, wasserfreies Aluminiumchlorid. Dann fügt man 79 mg (1 mmol) Acetylchlorid hinzu und gibt unter Rühren 240 mg (0.95 mmol) 64 zu. Man rührt 2 h unter Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemperatur und gießt anschließend auf Eiswasser/konz. Salzsäure (āā 5 ml). Man extrahiert dreimal mit Methylenchlorid, wäscht die organischen Phasen mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab.
Orangefarbene Kristalle, Schmp. 179°C (aus Methanol), Ausb. 112 mg (40 %).

$C_{14}H_{11}NO_2S_2$ (289.38)

Ber.: C 58.11 H 3.83 N 4.84 S 22.16

Gef.: C 58.15 H 3.88 N 4.93 S 22.02

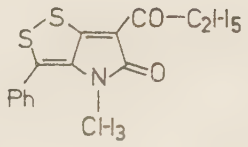
UV: 225, 263, 413 nm

IR: 3050, 2940 (CH); 1665 (C=O); 1600 (C=C) cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 7.50 (s, 5H); 3.05 (s, 3H); 2.60 (s, 3H)

MS: m/e= 289 (22, M^+); 274 (28); 247 (92); 121 (100); 85 (24); 77 (39)

62. 4-Methyl-3-phenyl-6-propionyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-5(4H)-on (72)

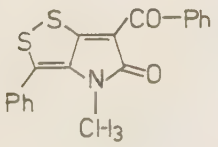


Die Herstellung erfolgt analog 71 aus 95 mg (1 mmol) Propionylchlorid und 240 mg (0.95 mmol) 64.
Orangegelbe Kristalle, Schmp. 179°C (aus Methanol), Ausb. 100 mg (34 %).

$C_{15}H_{13}NO_2S_2$	(303.41)			
Ber.:	C 59.38	H 4.32	N 4.62	S 21.14
Gef.:	C 59.45	H 4.36	N 4.67	S 21.16

UV: 225, 263, 413 nm
IR: 3080, 2980, 2940 (CH); 1680 (C=O); 1600 (C=C) cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$): 7.56 (s, 5H); 3.06 (s, 3H); 3.03 (d, J= 7.5 Hz, 2H); 1.22 (t, J= 7.5 Hz, 3H)
MS: m/e= 303 (52, M^+); 274 (100); 247 (7); 218 (4); 121 (50); 77 (16)

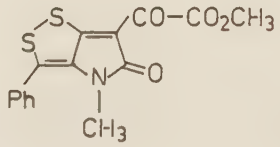
63. 6-Benzoyl-4-methyl-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-5(4H)-on (73)



Die Herstellung erfolgt analog 71 aus 140 mg (1 mmol) Benzoylchlorid und 240 mg (0.95 mmol) 64.
Gelbe Kristalle, Schmp. 198°C (aus Methanol), Ausb. 100 mg (30 %).

$C_{19}H_{13}NO_2S_2$	(351.45)
Ber.:	C 64.93 H 3.73 N 3.98 S 18.25
Gef.:	C 64.85 H 3.65 N 4.10 S 18.36
UV:	237, 271, 423 nm
IR:	3060 (CH); 1665 (C=O); 1555 (C=C) cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	8.53 - 8.36 (m, 2H); 7.62 - 7.50 (m, 3H); 7.60 (s, 5H); 3.10 (s, 3H)
MS:	m/e= 351 (79, M^+); 274 (35); 121 (70); 105 (45); 77 (100)

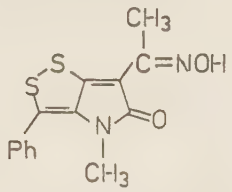
64. 4,5-Dihydro-4-methyl-5-oxo-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]-pyrrol-6-oxoessigsäure-methylester (74)



124 mg (0.5 mmol) 64 werden in 5 ml 1,2-Dichlorethan mit 127 mg (1 mmol) Oxalylchlorid versetzt. Man rührt 30 min bei Raumtemperatur, dampft anschließend i. Vak. das Lösungsmittel ab und versetzt den Rückstand mit Methanol. 74 kristallisiert sofort aus.
Gelbe Kristalle, Schmp. 213°C (aus Methanol), Ausb. 100 mg (62 %).

$C_{15}H_{11}NO_4S_2$	(333.39)
Ber.:	C 54.04 H 3.33 N 4.20 S 19.24
Gef.:	C 54.15 H 3.49 N 4.35 S 19.33
UV:	233, 264, 412 nm
IR:	3060, 2990, 2950 (CH); 1740, 1655 (C=O); 1610 (C=C) cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	7.53 (s, 5H); 3.96 (s, 3H); 3.03 (s, 3H)
MS:	m/e= 333 (17, M^+); 274 (100); 247 (13); 121 (87); 77 (37)

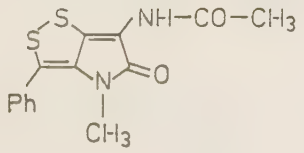
65. 6-(1'-Hydroximinoethyl)-4-methyl-3-phenyl-1,2-dithiolo-[4,3-b]pyrrol-5(4H)-on (75)



82 mg (1 mmol) Natriumacetat und 70 mg (1 mmol) Hydroxylammoniumchlorid werden in möglichst wenig Wasser gelöst. Diese Lösung gibt man zu einer Suspension von 145 mg (0.5 mmol) 71 in DMSO/Methanol (āā 2 ml). Man erwärmt über Nacht im Ölbad auf 85°C. Beim Abkühlen fällt 75 aus.
Orangefarbene Kristalle, Schmp. 232°C (aus Methanol), Ausb. 112 mg (74 %).

$C_{14}H_{12}N_2O_2S_2$	(304.39)			
Ber.:	C 55.24	H 3.97	N 9.20	S 21.07
Gef.:	C 54.74	H 3.97	N 9.02	S 21.01
UV:	258, 344, 412 nm			
IR:	3260 (OH); 1645 (C=O); 1600 (C=C) cm^{-1}			
NMR ($CDCl_3$):	7.59 (s, 5H); 3.07 (s, 3H); 2.47 (s, 3H)			
MS:	m/e= 304 (81, M^+); 287 (28); 121 (100); 105 (13); 77 (46)			

66. 6-Acetylamino-4-methyl-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]-pyrrol-5(4H)-on (3-Phenyl-Thiolutin) (76)



1) 304 mg (1 mmol) 75 werden mit der gleichen Menge Phosphorpentachlorid in 5 ml Benzol 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend schüttelt man zur Neutralisation mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird mit wenig Methanol versetzt, wobei 76 auskristallisiert.
Ausb. 190 mg (63 %).

2) 316 mg (1 mmol) 80 werden in 5 ml Acetanhydrid 1.5 h auf 100°C erwärmt. Beim Abkühlen fällt 76 aus.
Ausb. 140 mg (46 %).

3) 262 mg (1 mmol) 84 werden 30 min bei Raumtemperatur in Acetanhydrid gerührt. Dabei fällt 76 aus.
Ausb. 290 mg (95 %).
Goldfarbene Kristalle, Schmp. 261°C (aus Ethanol).

$C_{14}H_{12}N_2O_2S_2$	(304.39)			
Ber.:	C 55.24	H 3.97	N 9.20	S 21.07
Gef.:	C 55.24	H 3.90	N 9.05	S 20.93

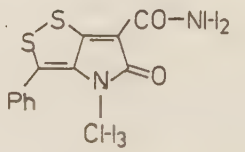
UV: 248, 314, 394 nm

IR: 3260 (NH); 3040, 2920 (CH); 1670, 1645 (C=O); 1600 (C=C) cm^{-1}

NMR (d_6-DMSO): 9.98 (s, 1H, D_2O); 7.55 (s, 5H); 2.87 (s, 3H); 2.07 (s, 3H)

MS: m/e= 304 (81, M^+); 262 (100); m* 226; 121 (77); 77 (67)

67. 4,5-Dihydro-4-methyl-5-oxo-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]-pyrrol-6-carbonsäureamid (78)

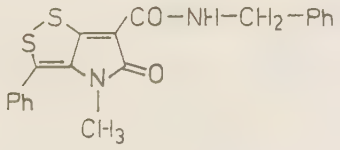


In 3 ml Aceton und 1 ml 25 %-ige Ammoniak-Lösung trägt man unter Rühren 310 mg (1 mmol) 77[12] ein. 77 geht sofort in Lösung; nach kurzer Zeit fällt 78 aus.
Gelbe Kristalle, Schmp. 268°C (aus Ethanol), Ausb. 247 mg (85 %).

$C_{13}H_{10}N_2O_2S_2$	(290.37)
Ber.:	C 53.78 H 3.47 N 9.65 S 22.09
Gef.:	C 53.91 H 3.56 N 9.74 S 22.13
UV:	250 (S.), 270 (S.), 400 nm
IR:	3400, 3300 (NH); 2940 (CH); 1660 (C=O); 1600 (C=C) cm^{-1}
NMR (d_6-DMSO):	7.63 (s, 5H); 7.56 (s, 1H, D_2O); 7.17 (s, 1H D_2O); 2.95 (s, 3H)
MS:	m/e= 290 (66, M^+); 274 (32); 121 (100); 77 (50)

Versuch des Hofmann-Abbaus:
In eine Lösung von 240 mg (6 mmol) Natriumhydroxid in 10 ml Wasser wurden unter Eiskühlung langsam 190 mg (1.2 mmol) Brom getropft. In diese Lösung streute man 290 mg (1 mmol) 78 ein. Man ließ den Ansatz auf Raumtemperatur kommen und erhitzte anschließend über Nacht auf 60°C. Es konnte nur unumgesetztes 78 isoliert werden.

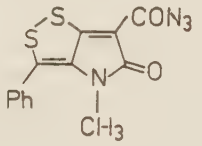
68. 4,5-Dihydro-4-methyl-5-oxo-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]-pyrrol-6-carbonsäure-benzylamid (79)



Die Herstellung erfolgt analog 78 aus 310 mg (1 mmol) 77[12] und Benzylamin.
Gelbe Kristalle, Schmp. 135°C (aus Diisopropylether/Ethanol), Ausb. 190 mg (50 %).

$C_{20}H_{16}N_2O_2S_2$	(380.49)
Ber.:	C 63.13 H 4.24 N 7.36 S 16.85
Gef.:	C 63.24 H 4.24 N 7.27 S 16.93
UV:	252 (S.), 269 (S.), 405 nm
IR:	3310 (NH); 3040 (CH); 1640 (C=O); 1550 (C=C) cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	8.03 (s, 1H, D_2O); 7.53 (s, 5H); 7.33 (s, 5H); 4.65 (d, J= 6 Hz, 2H); 3.03 (s, 3H)
MS:	m/e= 380 (9, M^+); 274 (12); 247 (4); 121 (23); 106 (100); 91 (11); 77 (10)

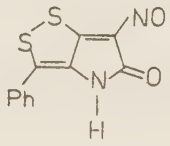
69. 4,5-Dihydro-4-methyl-5-oxo-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]-pyrrol-6-carbonsäureazid (80)



Die Herstellung erfolgt analog 78 aus 310 mg (1 mmol) 77[12] und einer wäßrigen Lösung von 71 mg (1.1 mmol) Natriumazid. Gelbe Kristalle, Schmp. 134°C (aus Aceton/Wasser), Ausb. 228 mg (72 %).

$C_{13}H_8N_4O_2S_2$	(316.37)
Ber.:	C 49.36 H 2.55 N 17.71 S 20.27
Gef.:	C 49.42 H 2.62 N 17.66 S 20.13
UV:	248, 415 nm
IR:	3050, 2940 (CH); 2130 (N=N); 1705, 1670, 1645 (C=O); 1600 (C=C) cm^{-1}
NMR (d_6-DMSO):	7.67 (s, 5H); 2.93 (s, 3H)
MS:	m/e= 288 (100, M^+-28); 245 (15); 121 (61); 105 (20); 77 (41)

70. 6-Nitroso-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-5(4H)-on (81)

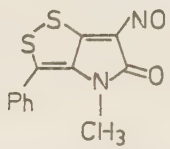


555 mg (2 mmol) 50[12] werden in 5 ml Eisessig suspendiert und Natriumnitrit-Lösung im Überschuß zugetropft. Man erwärmt 1 h auf 40°C, wobei 81 ausfällt.
Dunkelgrüne Kristalle, Schmp. 240°C (aus Eisessig), Ausb. 383 mg (73 %).

$C_{11}H_6N_2O_2S_2$	(262.31)			
Ber.:	C 50.37	H 2.31	N 10.68	S 24.45
Gef.:	C 50.47	H 2.38	N 9.98	S 23.28

UV: 279, 338, 394, 485 nm
IR: 3330 (NH); 2940 (CH); 1715, 1660 (C=O); 1635 (C=C) cm^{-1}
NMR (d_6-DMSO): 7.97 - 7.50 (m, 5H); 11.52 (s, 1H, D_2O)
MS: m/e= 262 (30, M^+); 233 (100); 121 (78); 77 (61)

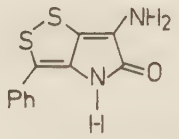
71. 4-Methyl-6-nitroso-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-5(4H)-on (82)



Die Herstellung erfolgt analog 81 aus 582 mg (2 mmol) 51[12]. Grüne Kristalle, Schmp. 239°C (aus Eisessig), Ausb. 464 mg (84 %).

$C_{12}H_8N_2O_2S_2$ (276.34)
Ber.: C 52.16 H 2.92 N 10.14 S 23.21
Gef.: C 50.80 H 2.74 N 9.86 S 21.94
UV: 280, 336, 394, 476 nm
IR: 3060, 2950 (CH); 1700 (C=O); 1580 (C=C) cm^{-1}
NMR (d_6-DMSO): 7.93 (s, 5H); 3.10 (s, 3H)
MS: m/e= 276 (100, M^+); 121 (98); 105 (44); 77 (81)

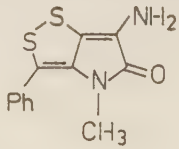
72. 6-Amino-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-5(4H)-on (83)



262 mg (1 mmol) 81 werden in 3 ml Methanol mit Natriumborhydrid versetzt. Nach etwa 15 min ist die Umsetzung beendet und 83 kann abgesaugt werden.
Orangerote Kristalle, Schmp. 205°C (aus Methanol), Ausb. 139 mg (56 %), dunkelrote Fällung mit Ehrlichs Reagenz.

$C_{11}H_8N_2OS_2$ (248.33)
Ber.: C 53.20 H 3.25 N 11.28 S 25.82
Gef.: C 54.05 H 3.68 N 10.11 S 23.71
UV: 275, 320, 416 nm
IR: 3380, 3260, 3120 (NH); 2960 (CH); 1690 (C=O) cm^{-1}
NMR (d_6-DMSO): 7.58 - 7.30 (m, 5H); 4.30 (m, 3H, D_2O)
MS: m/e= 248 (100, M^+); 121 (36); 77 (15)

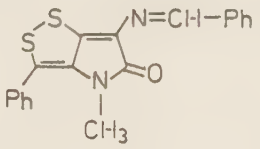
73. 6-Amino-4-methyl-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-5(4H)-on (3-Phenyl-Pyrrothin) (84)



Die Herstellung erfolgt analog 83 aus 276 mg (1 mmol) 82. Rote Kristalle, Schmp. 165°C (aus Methanol), Ausb. 123 mg (47 %), dunkelrote Fällung mit Ehrlichs Reagenz.

$C_{12}H_{10}N_2OS_2$	(262.36)
Ber.:	C 54.94 H 3.84 N 10.68 S 24.44
Gef.:	C 56.59 H 4.51 N 8.45 S 22.54
UV:	241 (S.), 309, 392 nm
IR:	3410, 3310 (NH); 2930 (CH); 1665 (C=O); 1585 (C=C) cm^{-1}
NMR (d_6-DMSO):	7.47 (s, 5H); 2.83 (s, 3H)
MS:	m/e= 262 (96, M^+); 121 (53); 97 (48); 58 (100)

74. 6-Benzylidenamino-4-methyl-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]-pyrrol-5(4H)-on (85)



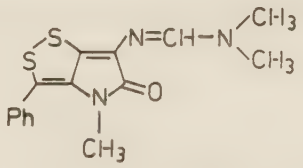
131 mg (0.5 mmol) 84 werden in 3 ml Toluol mit p-Toluolsulfonsäure und 60 mg (0.55 mmol) Benzaldehyd zum Sieden erhitzt. Nach 15 min läßt man abkühlen, schüttelt zweimal mit wenig Wasser aus, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und engt i. Vak. ein. Auf Zusatz von Petrolether kristallisiert 85 aus.
Orangerote Kristalle, Schmp. 144°C (aus Methanol), Ausb. 105 mg (60 %).

$C_{19}H_{14}N_2OS_2$	(350.47)
Ber.:	C 65.12 H 4.03 N 8.00 S 18.30
Gef.:	C 65.05 H 4.06 N 8.06 S 18.37
UV:	276, 428 nm
IR:	3050 (CH); 1675 (C=O); 1600 (C=C) cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 9.50 (s, 1H); 8.00 - 7.82 (m, 2H); 7.55 - 7.35 (m, 3H); 7.49 (s, 5H); 2.98 (s, 3H)

MS: m/e= 350 (78, M^+); 247 (35); 218 (30); 121 (57); 89 (43); 77 (100)

75. 6-Dimethylaminomethylenamino-4-methyl-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-5(4H)-on (86)



131 mg (0.5 mmol) 84 werden mit DMFA zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen kristallisiert 86 aus.
Rotbraune Kristalle, Schmp. 150°C (aus Methanol), Ausb. 80 mg (50 %).

$C_{15}H_{15}N_3OS_2$ (317.44)

Ber.: C 56.76 H 4.76 N 13.24 S 20.20

Gef.: C 56.66 H 4.80 N 13.31 S 20.10

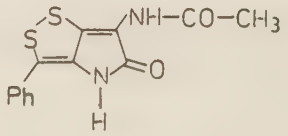
UV: 269, 320, 409 nm

IR: 2940, 2900 (CH); 1660 (C=O); 1605 (C=C) cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 8.80 (s, 1H); 7.43 (s, 5H); 3.00 (s, 6H); 2.94 (s, 3H)

MS: m/e= 317 (100, M^+); 289 (30); 275 (53); 121 (32); 105 (62); 77 (34)

76. 6-Acetylamino-3-phenyl-1,2-dithiolo[4,3-b]pyrrol-5(4H)-on (3-Phenyl-Holomycin) (87)



Die Herstellung erfolgt analog 76/3) aus 248 mg (1 mmol) 83. Rotbraune Kristalle, Schmp. 259°C (aus Methanol/ Methylenchlorid), Ausb. 197 mg (68 %).

$C_{13}H_{10}N_2O_2S_2$	(290.37)			
Ber.:	C 53.77	H 3.47	N 9.65	S 22.09
Gef.:	C 53.66	H 3.55	N 9.64	S 22.00

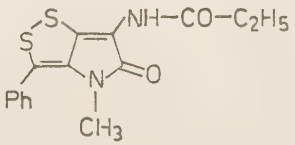
UV: 259, 322, 415 nm

IR: 3230, 3160 (NH); 3020 (CH); 1650, 1635 (C=O); 1600 (C=C) cm^{-1}

NMR (d_6-DMSO): 11.00 (s, 1H, D_2O); 9.97 (s, 1H, D_2O); 7.53 (m, 5H); 2.07 (s, 3H)

MS: m/e= 290 (100, M^+); 248 (100); m* 212; 121 (78); 77 (30)

77. 4-Methyl-3-phenyl-6-propionylamino-1,2-dithiolo[4,3-b]-pyrrol-5(4H)-on (3-Phenyl-Aureothricin) (88)



131 mg (0.5 mmol) 84 werden in 2 ml Pyridin mit Propionylchlorid versetzt und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann gießt man auf Eiswasser und saugt den Niederschlag ab. Rotbraune Kristalle, Schmp. 218°C (aus Methanol), Ausb. 87 mg (55 %).

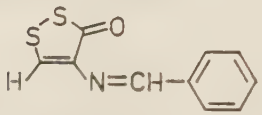
$C_{15}H_{14}N_2O_2S_2$	(318.42)			
Ber.:	C 56.58	H 4.43	N 8.80	S 20.14
Gef.:	C 57.00	H 4.50	N 8.99	S 20.24

UV: 252, 314, 394 nm

IR: 3270 (NH); 3020, 2940 (CH); 1670, 1645 (C=O); 1600 (C=C) cm^{-1}

NMR (d_6-DMSO): 9.91 (s, 1H, D_2O); 7.55 (s, 5H); 2.87 (s, 3H); 2.40 (q, J= 7 Hz, 2H); 1.05 (t, J= 7 Hz, 3H)
MS: m/e= 318 (100, M^+); 262 (100); m* 216; 121 (70); 77 (28)

78. 4-Benzylidenamino-1,2-dithiol-3-on (90)

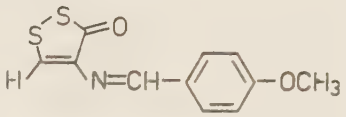


89 wird zunächst entbenzoyliert[51]. 133 mg (1 mmol) der dabei entstandenen Verbindung werden in wenig Benzaldehyd gelöst. Nach etwa 15 min kann vom ausgefallenen 90 abgesaugt werden. Beigefarbene Kristalle, Schmp. 92°C (aus Methanol), Ausb. 188 mg (85 %).

$C_{10}H_7NOS_2$ (221.30)
UV: 272, 342 nm
IR: 3000 (CH); 1640 (C=O); 1600, 1575 (C=C) cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$): 9.25 (s, 1H); 8.22 (s, 1H); 8.00 - 7.80 (m, 2H); 7.58 - 7.40 (m, 3H)
MS: m/e= 221 (61, M^+); 148 (65); 133 (100); 105 (65); 64 (63); 60 (83); 49 (94)

Versuch der N-Methylierung:
220 mg (1 mmol) 90 wurden mit einem Überschuß an Methyljodid in trockenem Ether oder Toluol bzw. mit Dimethylsulfat in Toluol zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde der Ansatz i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde der Hydrolyse mit Wasser bzw. Methanol unterworfen. Es wurde stets 90 zurückgewonnen.

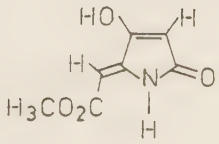
79. 4-(4'-Methoxybenzylidenamino)-1,2-dithiol-3-on (91)



Die Herstellung erfolgt analog 90 aus 133 mg (1 mmol) 4-Amino-1,2-dithiol-3-on und Anisaldehyd.
Ockergelbe Kristalle, Schmp. 97°C (aus Methanol), Ausb. 188 mg (75 %).

$C_{11}H_9NO_2S_2$	(251.33)
UV:	228, 310, 348 nm
IR:	3070, 3010 (CH); 1625 (C=O); 1600, 1575 (C=C) cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	9.07 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.80 (d, J= 9 Hz, 2H); 6.92 (d, J= 9 Hz, 2H); 3.85 (s, 3H)
MS:	m/e= 251 (88, M^+); 191 (75); 178 (100); 151 (73); 146 (72); 91 (66); 89 (60); 77 (70)

80. (3-Hydroxy-5-oxo-3-pyrrolin-2-yliden)-essigsäure-methylester (93)



366 mg (2 mmol) 92[58, 13] werden in wenig Trifluoressigsäure gelöst und 3 Wochen bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend verdünnt man mit Methylenchlorid, schüttelt dreimal mit Wasser aus, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und dampft i. Vak. das Lösungsmittel ab.

Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 163°C (aus Diisopropylether/ Ethanol), Ausb. 220 mg (65 %), rotbraune $FeCl_3$-Reaktion.

$C_7H_7NO_4$	(169.14)
Ber.:	C 49.71 H 4.17 N 8.28
Gef.:	C 50.38 H 4.49 N 8.22
UV:	292 nm
IR:	3235 (NH); 2920 (CH); 1765, 1730, 1680 (C=O); 1630 (C=C) cm^{-1}
NMR (d_6-DMSO):	9.30 (d, J= 1 Hz, 1H, D_2O); 5.38 (s, 1H); 5.10 (d, J= 1 Hz, 1H, D_2O); 3.72 (s, 3H)
($CDCl_3$):	9.30 (s, 1H, D_2O); 5.73 (s, 1H); 3.83 (s, 3H); 3.15 (s, 2H, D_2O)
MS:	m/e= 169 (75, M^+); 138 (67); 99 (61); 81 (54); 68 (100)

Literaturverzeichnis

1) R. Anschütz, R. Böcker, Liebigs Ann. Chem. 368, 53 (1909)

2) V. J. Lee, A. R. Branfman, T. R. Herrin, K. L. Rinehart, J. Am. Chem. Soc. 100, 4225 (1978)

3) D. Cartwright, V. J. Lee, K. L. Rinehart, J. Am. Chem. Soc. 100, 4237 (1978)

4) J. L. van der Baan, J. W. F. K. Barnick, F. Bickelhaupt, Tetrahedron 34, 223 (1978)

5) Heterocycles 9, 1701 (1978):
J. Gyimesi, Zs. Mehesfalvi-Vajna, Gy. Horváth, J. Antibiotics 31, 626 (1978)
J. Gyimesi, I. Ott, I. Horváth, I. Koczka, K. Magyar J. Antibiotics 24, 277 (1971)

6) H.-D. Stachel, K. K. Harigel, H. Poschenrieder, H. Burghard, J. Heterocyclic Chem. 17, 1195 (1980)

7) a) W. D. Celmer, F. W. Tanner, M. Harfenist, T. M. Lees, I. A. Solomons, J. Am. Chem. Soc. 74, 6304 (1952)
b) W. D. Celmer, I. A. Solomons, J. Am. Chem. Soc. 77, 2861 (1955)

8) U. Schmidt, F. Geiger, Liebigs Ann. Chem. 664, 168 (1963)

9) G. Büchi, G. Lukas, J. Am. Chem. Soc. 86, 5654 (1964)

10) K. Hagio, N. Yoneda, Bull. Chem. Soc. Jap. 47, 1484 (1974)

11) J. E. Ellis, J. H. Fried, I. T. Harrison, E. Rapp, C. H. Ross, J. Org. Chem. 42, 2891 (1977)

12) Ch. Kreiner, Dissertation, Univ. München 1976

13) H. Poschenrieder, unveröffentlicht

14) K. K. Harigel, Dissertation, Univ. München 1967

15) B. Hampl, Dissertation, Univ. München 1979

16) J. S. Kwiatkowski, B. Pullman, Advances in Heterocyclic Chem., Vol. 18, 316, Academic press, New York and London 1975

17) H. Poschenrieder, Dissertation, Univ. München 1975

18) R. J. Gaul, W. J. Fremuth, J. Org. Chem. 26, 5103 (1961)

19) H. Burghard, Dissertation, Univ. München 1972

20) B. Wiesend, geplante Dissertation

21) H.-D. Stachel, H. Poschenrieder, Z. Naturforsch. 36 b, 721 (1981)

22) R. H. Bible, in: Interpretation of NMR-Spectra, Plenum Press, New York 1965

23) Monsanto Chemical Co., Chem. Zentralblatt 110, II, 3203 (1939)

24) Methodicum Chimicum 7, 769, Thieme Verlag 1976

25) N. E. Heimer, L. Field, J. Org. Chem. 35, 3012 (1970)

26) O. Hinsberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 4294 (1908)

27) A. Schöberl, H. Graefje, C. A. 52, 302 d (1958)

28) W. Lorenz, R. Behnisch, F. Mietzsch, C. A. 42, 8822 e (1948)

29) S. Oae, T. Takata, Tetrahedron Lett. 1980, 3213

30) J. P. Danehy, Int. J. Sulf. Chem. B 6, 103 (1971)

31) J. L. Kice, T. E. Rogers, J. Am. Chem. Soc. 96, 8009 (1974)

32) Y. Ueda, K. Mori, K. Kouno, T. Niiya, Org. Mass Spect. 11, 1027 (1976)

33) C. Fahlberg, R. List, Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 1599 (1887)

34) G. Drasch, Dissertation, Univ. München 1973

35) E. Corey, G. Fraenkel, J. Am. Chem. Soc. 75, 1168 (1953)

36) Comprehensive Org. Chem. 4, 845, Pergamon Press 1979

37) R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds 5, 677, John Wiley & Sons, Inc. 1957

38) J. Goerdeler, J. Kandler, Chem. Ber. 92, 1679 (1959)

39) W. D. Crow, I. Gosney, Tetrahedron 26, 1463 (1970)

40) Chr. Reichardt, Lösungsmitteleffekte in der organischen Chemie S. 107, Verlag Chemie Weinheim 1969

41) R. Gompper, Chem. Ber. 93, 198 (1960)

42) A. Lüttringhaus, R. Schneider, G. Creutzburg, Chem. Ber. 98, 1005 (1965)

43) T. Kametani, K. Takahashi, K. Ogasawara, Synthesis 1972, 473

44) A. Vilsmeier, A. Haack, Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 119 (1927)

45) C. Friedel, J. M. Crafts, Compt. Rend. 84, 1392, 1450 (1877)

46) E. Beckmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 19, 988 (1886)

47) A. W. Hofmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 14, 2725 (1881)

48) T. Curtius, J. Prakt. Chem. 50, 275 (1894)

49) L. Ettlinger, E. Gäumann, R. Hütter, W. Keller-Schierlein, F. Kradolfer, L. Neipp, V. Prelog, H. Zähner, Helv. Chim. Acta 42, 563 (1959)

50) R. A. Henry, J. Org. Chem. 23, 648 (1958)

51) R. F. C. Brown, I. D. Rae, Aust. J. Chem. 17, 447 (1964)

52) Comprehensive Org. Chem. 4, 846, Pergamon Press 1979

53) A. Schönberg, E. Frese, Chem. Ber. 101, 694 (1968)

54) R. S. Tewari, K. C. Gupta, Synth. Comm. 8, 315 (1978)

55) R. F. C. Brown, I. D. Rae, Aust. J. Chem. 18, 1071 (1965)

56) H. Decker, P. Becker, Liebigs Ann. Chem. 395, 362 (1913)

57) A. Hantzsch, O. Schwab, Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 837 (1901)

58) M. Jungkenn, Dissertation, Univ. München 1973

Lebenslauf

Immerz-Winkler, Elisabeth	geboren am 7. 5. 1953 in Mindelheim, Kr. Unterallgäu als erstes von fünf Kindern des Leitenden Forstdirektors Alois Immerz und seiner Ehefrau Marianne, geb. Rudolf. Verheiratet seit 8. 3. 1979 mit Lebensmittelchemiker Dr. Franz Winkler
Schulbildung:	Sept. 1959 - Nov. 1962 Volksschule Behringersdorf, Kr. Lauf/Pegnitz Nov. 1962 - Juli 1963 Volksschule an der Spicherer Straße, Augsburg Sept. 1963 - Juli 1972 Maria-Theresia-Gymnasium Augsburg, neusprachl. Zweig
Reifeprüfung:	23. 6. 1972 in Augsburg
Studium der Pharmazie:	WS 1972/73 - WS 1975/76 an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Praktikantenzeit:	1. 6. 1976 - 31. 5. 1977, Karmeliten-Apotheke, München, R. Knott
Pharm. Staatsexamen:	1. Abschnitt: Nov. 1974 2. Abschnitt: Mai 1976 3. Abschnitt: Juli 1977
Approbation:	19. 7. 1977
Promotion:	Seit 15. 7. 1977 unter Anleitung von Prof. Dr. H.-D. Stachel
Verwalterin einer wiss. Assistentenstelle:	Seit 1. 1. 1978